Untersuchungen über den Einfluß und den Angriffspunkt eines allgemeinen Sauerstoffmangels im spinalen Reflexverhalten beim Menschen

von

URSULA GREVE

1962

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München
Direktor Prof. Dr. Richard Wagner

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS UND DEN ANGRIFFSPUNKT EINES ALLGEMEINEN SAUERSTOFFMANGELS IM SPINALEN REFLEXVERHALTEN BEIM MENSCHEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt
von
Ursula Greve
aus
Essen

1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Doz. Dr. A. Struppler
Korreferent: Prof. Dr. R. Wagner
Dekan: Prof. Dr. W. Seitz

Tag der mündlichen Prüfung: 6.2.1962

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

Meiner Mutter in Dankbarkeit gewidmet

Herrn Priv. Doz. Dr. med. Albrecht Struppler möchte ich meinen besonderen Dank aussprechen für die Überlassung des Themas und für seine fachliche und menschliche Betreuung bei der Durchführung dieser Arbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einführung	1
Literaturübersicht	3
Historisches	3
Allgemeine Hypoxie	3
Untersuchung kleinerer Funktionseinheiten des ZNS unter hypoxischen Bedingungen	8
Methodik	18
Ergebnisse	23
Diskussion	36
Zusammenfassung	46
Literaturverzeichnis	49
Lebenslauf	53

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS UND DEN ANGRIFFSPUNKT EINES ALLGEMEINEN SAUERSTOFFMANGELS IM SPINALEN REFLEXVERHALTEN BEIM MENSCHEN

E I N F Ü H R U N G

Ganz allgemein ist das Zentralnervensystem im Vergleich zu anderen Organen unseres Körpers gegen eine Verminderung oder gar Abdrosselung der Sauerstoffzufuhr in besonders hohem Maße empfindlich. Eine plötzliche, totale Anoxie des Gehirns oder des Rückenmarks führt zu einem schlagartigen Versagen seiner Funktionen, zu Lähmung und Bewußtlosigkeit und schon nach kurzer Zeit zu irreversiblen Schädigungen, wobei die am höchsten differenzierten Strukturen am stärksten und nachhaltigsten betroffen werden. Dieses akute Geschehen ist aber so komplex und das Erscheinungsbild so vieldeutig, daß man über den Wirkungsmechanismus der Anoxie im einzelnen kaum eine Aussage machen kann.

Sauerstoffmangelversuche nun, bei denen die O_2-Verminderung nicht excessive Grade annimmt oder langsam gesteigert wird, vermitteln ein in Stufen gegliedertes Bild der gewissermaßen zeitlupenartig in die Länge gezogenen Sauerstoffmangelwirkung. Daneben besteht die Möglichkeit, eine lokal begrenzte Ischämie zu erzeugen und deren Auswirkungen zu beobachten.

Von den verschiedensten Seiten der medizinischen Forschung liegen zahlreiche Arbeiten über den gesamten Problemkreis der Sauerstoffmangelwirkung auf das Zentralnervensystem vor, insbesondere auch über dessen peripheren Anteil, die Muskelreflexe, die das Thema dieser Arbeit bilden.

Es wurden im wesentlichen zwei Wege beschritten:
Einmal wurden unter allgemein hypoxischen Bedingungen am gesunden

Organismus die Reflexe beobachtet. Für die Beurteilung der Ergebnisse spielt die Art der Erzeugung des Sauerstoffmangels eine wesentliche Rolle. So wird durch Rückatmung in ein geschlossenes System, durch Unterbrechung der Ventilation, Herzstillstand, Abklemmen der Aorta u.ä. neben der Sauerstoffverminderung ein CO_2-Anstieg im Blut bewirkt, während dagegen die Hypoxämie bei Aufenthalt in großen Höhen, in der Unterdruckkammer, durch Provokation einer Hyperventilation das Blut-pH eher zur alkalotischen Seite verschiebt, was von erheblicher Bedeutung für die Reflexerregbarkeit ist. Der allgemeinen Hypoxämie steht die periphere Ischämie gegenüber, die übrigens fast immer mit einer CO_2-Anreicherung einhergeht. Hierbei wird eine kleinere Funktionseinheit, etwa bestimmte Gehirnabschnitte, Teile des Rückenmarks oder eine Extremität hypoxämisch gemacht, während das übrige Zentralnervensystem unverändert weiterarbeiten kann. Auf diese Weise versucht man, das komplexe Bild des allgemeinen Sauerstoffmangels aufzuschlüsseln.

Dem gleichen Zweck der Aufschlüsselung dienen Versuche, die bei allgemeiner Hypoxie am Spinaltier etwa durchgeführt werden.

Bei den vorliegenden Untersuchungen kam es uns darauf an, durch Anwendung verschiedener Testmethoden, einen Beitrag zur Differenzierung der Ansatzpunkte eines generalisierten Sauerstoffmangels im Reflexgeschehen des gesunden Menschen zu liefern.

L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T

Historisches

Die erste Beobachtung der Sauerstoffmangelwirkung auf das Nervensystem verdanken wir wohl Stenonius (85), der 1669 nach Verschluß der abdominalen Aorta und damit der Erstickung des Rückenmarks eine schlaffe Lähmung fand, deren Ursache er allerdings im Muskel selbst suchte. Erst Stanius (84) lenkte 1852 durch die Beobachtung, daß die elektrische Nervenerregbarkeit nach Aortenverschluß früher als die direkte Muskelerregbarkeit aufhört, die Aufmerksamkeit auf das Rückenmark. Aus der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts liegen eine Reihe von Beobachtungen über den Einfluß des Sauerstoffmangels auf die Erregbarkeit des neuromuskulären Apparates vor. So beschreiben Heubach (32, 1846), Ringer und Murrell (70, 1878), Bergmann (5, 1897) und Winterstein (99, 1904), daß die Reflexe am Spinalfrosch 10 - 15 Minuten nach Aortenverschluß verschwanden. Dagegen beobachtete Freusberg (11, 1875) bei verschiedenen spinalektomierten Tieren unter asphyktischen Bedingungen größere Reflexausschläge. Die gleiche Beobachtung machte Lombard (51, 1887) beim PSR des Menschen, nachdem er 70 Sekunden lang etwa den Atem anhalten ließ. Hall (26) hatte schon 1842 Krämpfe bei einem verblutenden Schaf, das vorher spinalektomiert worden war, beschrieben. Luchsinger (53, 1877) wies auf Grund seiner Befunde an einer deafferentierten, tief spinalisierten Katze darauf hin, daß diese Krämpfe spinalen Ursprungs sein könnten. Einen Spasmus der Skeletmuskeln unter O_2-Mangel beobachteten auch Landergren (46, 1897) und Kaya u. Starling (37, 1909).

Aus den letzten 50 Jahren liegt nun eine Fülle an Literatur über die Sauerstoffmangelwirkung auf das Zentralnervensystem vor, aus der einige Arbeiten ausführlicher besprochen werden sollen.

1. Allgemeine Hypoxie

Mit der Entwicklung der Luftfahrt, gewann ein neuer Zweig der medizinischen Forschung rasch an Bedeutung: Die Luftfahrtmedizin.

Im Vordergrund ihres Interesses standen naturgemäß in erster Linie die Beobachtung von Atmung und Kreislauf, also die Reflexe des autonomen Systems, da ihre Untersuchung grundlegende Erkenntnisse über den Grad und die Möglichkeit einer Beeinflussung der Höhenfestigkeit vermittelt. (Literatur s.u.a. 1, 4, 30, 36, 59, 60, 66, 67, 72) Paton (62) war wohl der erste aus dieser Richtung, der seine Aufmerksamkeit auch den Eigenreflexen der quergestreiften Muskulatur bei herabgesetztem O_2-Partialdruck zuwandte. 1918 beschreibt er - allerdings ohne methodische Angaben - eine erhöhte Reflexerregbarkeit bei Sauerstoffmangel. Eine zuweilen gefundene Dämpfung führt er auf die gleichzeitig vorhandene Hypertonisierung der Muskeln zurück. Er läßt die Frage offen, ob höhere corticale Zentren für diese Erscheinungen verantwortlich sind.

Loewy (50) prüfte das Verhalten des PSR in mittleren Hohen 1550 - 2650 m und fand in einem hohen Prozentsatz der Fälle eine deutliche Abschwächung, sogar ein Verschwinden des PSR; nie beobachtete er eine Reflexsteigerung. Die Abschwächung konnte durch Sauerstoffatmung wieder aufgehoben werden.

Wespi (97, 1934) fand bei Unterdruckkammerversuchen in Höhen zwischen durchschnittlich 3 - 5000 m immer eine Steigerung der Eigenreflexe, die mit größerer Höhe immer mehr zunahm. 1938 erschienen kurz hintereinander drei grundlegende Arbeiten über die Eigenreflexerregbarkeit bei O_2-Mangel in der Unterdruckkammer von Strughold (88), Treutler (95) und Landscheck (47).

Strughold gab analog seiner Gliederung der Leistungsfähigkeit (87, 1937) bei verschiedenen Höhenstufen eine Gliederung der Reaktionen der Eigenreflexe auf Änderungen des Luftdrucks:

Auf eine Periode normaler Reflexe (= Indifferenzzone) folgt mit individuellen Schwankungen in Zeitpunkt und Höhe etwa ab 2500 m (= Reaktionsschwelle) eine Phase der Reflexsenkung. Das ist der Beginn der aktiven Gegenwehr gegen den Sauerstoffmangel, die aber noch zur völligen Kompensation ausreicht. Die Senkung der Reflexerregbarkeit wird als Sparmaßnahme im Rahmen allgemeiner Kompensationsregulationen gedeutet, die durch den Sauerstoffmangel auf

den Plan gerufen werden. Etwa ab 4500 - 5000 m, der Störungsschwelle oder Integritätsgrenze, findet sich eine Reflexsteigerung, die mit weiterer Höhe wellenförmig zunimmt. Den wellenförmigen Anstieg der Reflexerregbarkeit führt Treutler auf die großen Kreislaufumstellungen in diesen Höhen zurück, wobei Stadien der Dekompensation mit denen der Kompensation wechseln. Parallel mit der Reflexsteigerung nehmen die fundamentalen Bewußtseinsvorgänge, Urteilsbildung, Willenshandlung etc. ab, die von der Großhirnrinde gesteuert werden. Es kommt zur affektiven Enthemmung (Wespi 97, 1934). Strughold nimmt an, daß die Reflexsteigerung durch den Wegfall hemmender Bahnen des Großhirns zustande kommt. 1957 weist er mit Ruff (72) darauf hin, daß aber auch wohl eine direkte Erregung der spinalen Zentren durch den O_2-Mangel hierfür verantwortlich sein könnte. Diese Reflexenthemmung kennzeichnet das Stadium der unvollständigen Kompensation; es liegt eine Kontrollstörung der Reflexe vor, aber es handelt sich immer noch um geordnete Reflexe. Nach Überschreiten der kritischen Schwelle zwischen 8 und 9000 m gesellt sich zu der Störung der Reflexdosierung eine solche der Reflexordnung hinzu (Ruff u. Strughold 72); es kommt zu Krämpfen, die schließlich in Lähmung übergehen, bis endlich der Höhentod eintritt.

Die Arbeiten von Treutler und Landscheck bieten im wesentlichen die gleichen Ergebnisse. Während Treutler und Strughold Höhenaufstiegsversuche durchführten, benutzte Landscheck Höhenlageversuche (s. Methodik). Die Autoren lösten den Eigenreflex immer mechanisch aus, und zwar 60/Min.; als Maß für den Reflexerfolg nahmen sie die Größe des Unterschenkelausschlages.

Diese Ergebnisse von Strughold, Landscheck und Treutler stimmen im wesentlichen mit denen von Wespi und Loewy überein, wenn man die Höhen berücksichtigt, in denen diese Autoren ihre Untersuchungen durchführten und außerdem die große individuelle und konditionelle Schwankungsbreite der Höhenverträglichkeit bedenkt.

Nicht ganz in dieses Bild passen die Befunde von Grandjean (22, 1948), Grandjean u. Mitarb. (23, 1949) und Fleisch u. Grandjean

(10, 1948), die bei Untersuchungen im Gebirge schon in Höhen von 1750 und 3500 m eine bemerkenswerte Senkung der Schwelle des PSR fanden. Bei Anwendung eines Gasgemisches von 13,5 % O_2 in Stickstoff beobachtete Grandjean (21, 1948) eine anfängliche Abnahme und anschließende Zunahme der Reflexausschläge.

Sjostrand (nach Kirstein 39) beobachtete 1950 nach Einatmung von CO sowohl wie nach langsamer Verminderung der Sauerstoffkonzentration in der Einatmungsluft ebenfalls eine anfängliche Abnahme und folgende Zunahme der Eigenreflexe. Strughold und Hangen (89, 1934) prüften den PSR bei Steigerung der CO_2-Spannung im Blut mit und ohne Sauerstoffverarmung durch Luftanhalten oder Spirometeratmung ohne Erneuerung der Luft bzw. Atmung eines Gasgemisches, das 10 % CO_2 in O_2 enthielt. In allen Fällen fanden sie eine deutliche Steigerung der Reflexerregbarkeit. Im Vergleich mit anderen Arbeiten über die Wirkung der Hyperventilation auf die Eigenreflexe (Strughold u. Jörg 90, 1933) kommen sie zu dem Schluß, daß jede Abweichung des Blut-pH von der Norm, einerlei nach welcher Seite eine Steigerung der Eigenreflexe zur Folge hat. Allerdings spielt bei der Hyperventilation - und auch bei willkürlichem Atemanhalten - eine "reinforcement - Wirkung" eine Rolle. 1929 konnte Strughold (86) zeigen, daß die Steigerung sofort mit der Innervierung der Hilfsatmer bei verstärkter Atmung eintritt und nimmt an, daß diese im Sinne einer myostatischen Mitinnervation bahnend auf die Eigenreflexe anderer Muskeln einwirken. Eine wesentliche Steigerung konnten sie aber nur finden, wenn die Reizintervalle kürzer als die Refraktärzeiten der betreffenden Reflexe waren; außerhalb der Refraktärzeit konnten sie keine Steigerung beobachten. So reizten sie den PSR mit einer Frequenz von 60/Min., wie auch bei ihren Untersuchungen bei herabgesetztem Luftdruck (s.d.), und zwar offensichtlich mit maximaler Reizstärke. Sie nehmen an, daß der Reflexsteigerung eine Verkürzung der Refraktärzeit zugrunde liegt. Hütten (33, 1940) beobachtete bei willkürlicher Hyperventilation in etwa 3000 m Höhe eine Aufhebung der jenseits der Reaktionsschwelle aufgetretenen Reflexsenkung, die er im Sinne einer Normalisierung deutet. Er nimmt an, daß eine hyperventilatorisch

bedingte Reflexsteigerung auf 0 m rein Ausdruck der Hypokapnie ist, da ja keine weitere Sauerstoffsättigung möglich ist, daß aber in mittleren Höhen durch die Hyperventilation lediglich der normale Status der Reflexerregbarkeit wiederhergestellt wird und zwar weniger als Folge der Hypokapnie als vielmehr der Erhöhung der O_2-Spannung. Jenseits der Störungsschwelle beschreibt Hütten eine deutliche zusätzliche Reflexsteigerung, die auch bei normaler Atmung kaum zurückgeht. Hier scheint sich der primär hypoxämisch bedingten Hyperreflexie eine hypokapnische zugesellt zu haben.

Bei allen bisher beschriebenen Versuchen wurden die Eigenreflexe mechanisch ausgelöst.

Die Angaben über das Verhalten des Muskeltonus unter hypoxämischen Bedingungen sind uneinheitlich. Fleisch und Grandjean (10, 1948) und Grandjean u. Mitarb. (23, 1949) beobachteten in mittleren Höhen im Anschluß an eine nicht immer vorhandene initiale Tonuserhöhung parallel zur Reflexsteigerung eine Tonusverminderung. Wespi (37, 1934) beschreibt eine allgemeine Schlaffheit des ganzen Körpers. Er wirft die Frage auf, ob es sich dabei um eine direkte Veränderung der für den Muskeltonus maßgebenden Zentren handelt oder um eine sekundäre Tonusverminderung durch Veränderung der Affektivität. Hartmann beobachtete eine starke Abnahme der Muskelkraft (30, 1936). Anthony und Schaltenbrand (3, 1936) konnten im entspannten Muskel in Rückatmungsversuchen keine Veränderung des Muskeltonus beobachten. Paton (62, 1918) fand in einigen Fällen einen deutlichen Hypertonus. Pancenko (61, 1941) beobachtete ebenfalls bei Unterdruckversuchen eine starke Zunahme der Muskelspannung. Schweitzer und Wright (77, 1936) fanden in einigen Fällen bei Untersuchungen an narkotisierten, intakten Katzen bei Atmung eines O_2-armen Gemisches eine Erhöhung des Tonus des M.Quadriceps parallel mit einer Abnahme des PSR.

Die Hautsensibilität soll unter Höhenbedingungen erhöht sein. (Fleisch u. Grandjean 10, 1948, Grandjean 22, 1948, Wespi 97, 1934). Wespi prüfte auch die Hautreflexe und fand sie erhöht.

Tierversuche über die Reflexkontraktionen des M.tibialis anterior nach Reizung der Haut oder des sensiblen Nerven ergaben unter Sauerstoffmangel in den meisten Fällen eine Zunahme der Reflexantwort (Gay (12, 1930), Glazer (17, 1929), Porter, Blair u. Bohmfalk (64, 1938), Winkler (98, 1929), v. Harreveld (28, 1944)). Kirstein(39, 1951) fand an dekapitierten Tieren bei Sauerstoffmangel durch N_2-Atmung häufig eine initiale Zunahme der polysynaptischen Reflexe sowie anschließend eine Abnahme, während die monosynaptischen Reflexe ein umgekehrtes Verhalten zeigten. Diese Untersuchungen werden weiter unten ausführlicher besprochen.

2. Untersuchungen kleinerer Funktionseinheiten des ZNS unter hypoxischen Bedingungen

Untersuchungen über die Überlebenszeiten verschiedener Gehirnabschnitte nach Sauerstoffentzug weisen immer wieder darauf hin, daß das Kleinhirn und die Großhirnrinde am frühesten und nachhaltigsten geschädigt werden, während der Hirnstamm weniger stark und später betroffen wird (s.u.a.: Altmann u. Schubothe (2, 1942)).

Sherrington (81, 1909; 82, 1910) und Mathison (55, 1910) untersuchten den Scratch-Reflex an Spinaltieren unter asphyktischen Bedingungen und fanden eine deutliche Zunahme und schließlich eine Abnahme der Ausschläge.

Montgomery u. Luckhardt (58, 1929) erzeugten durch starke Steigerung des intrakraniellen Druckes eine cerebrale Anämie, worauf der PSR sofort unterdrückt wurde. Dieses Experiment wiederholten sie, trennten aber diesmal das Rückenmark oberhalb des PSR-Zentrums durch, jetzt änderte sich die Größe des Ausschlages nicht bis zu dem Zeitpunkt,bei dem Kreislauf- und Atemzentrum gelähmt waren. In einem 3.Experiment erzeugten sie nach Rückenmarksdurchtrennung durch Erhöhung des intraspinalen Druckes eine interspinale Anoxie, jetzt ging dem Verschwinden des PSR eine deutliche Steigerung voraus. Daraus kann man schließen, daß der cerebrale Sauerstoffmangel Zentren reizt , die Impulse aussenden, die hemmend auf die Eigenreflexe wirken.

King, Garrey u. Bryon (38, 1932) untersuchten die Wirkung der Atmung eines O_2-armen Gemisches auf den PSR von narkotisierten Hunden. In den frühen Stadien beobachteten sie eine kurzdauernde Steigerung, und zwar war diese bei tief spinalisierten Tieren ausgeprägter als bei solchen, bei denen das Rückenmark intakt war. Daran schloß sich eine Abnahme der Reflexe, die schließlich ganz verschwanden. Für das erste Stadium wird eine erhöhte Erregbarkeit der spinalen Zentren angenommen, während für die Reflexdämpfung Einflüsse höherer Zentren angenommen werden. Sie untersuchten auch die Reaktionen des PSR bei Hyperventilation, erhielten aber keine sehr konstanten Ergebnisse, meist wohl eine Zunahme, vor allem bei Spinaltieren. Sie nehmen eine erhöhte Erregbarkeit bestimmter corticaler Zentren an, die hemmend auf niedere spinale Zentren wirken. Mc. Dowall (57, 1930) beobachtete an decerebrierten Tieren eine Verminderung des Muskeltonus.

Spychala (83, 1932) konnte durch Abklemmen der Bauchaorta bis zu 1,5 Minuten keine Änderung der Reflexausschläge erreichen. Herzstillstand durch Vagusreizung oder Asphyxie durch Verschluß der Trachealkanüle führten nach verschieden langer Zeit zu einem Absinken der Reflexe, dem aber - besonders ausgeprägt bei abgetrenntem Rückenmark - gewöhnlich eine kurze Steigerung vorausging.

Schweitzer u. Wright (77, 1936) riefen durch Abklemmen des Aortenbogens an narkotisierten Katzen eine totale, akute Anoxie des ZNS hervor; wie schon von Sherrington (79, 1900) beschrieben, fanden sie eine initiale Steigerung des PSR und nach verschieden langer Zeit, etwa 3 - 7 Minuten, eine Abnahme und schließlich ein Verschwinden des Eigenreflexes. An Spinaltieren erzielten sie die gleichen Ergebnisse, woraus sie schlossen, daß diese durch den direkten Einfluß der Anoxie auf niedrige spinale Zentren verursacht würden. Durch Verschluß des untersten Teils der abdominalen Aorta sowie der Vena cava inferior konnten sie bis zu 15 Minuten lang keine Änderung der Reflexausschläge erzielen, d.h. die Anoxie des Beines allein ist für die Ergebnisse praktisch bedeutungslos. Sauerstoffmangel durch Einatmung O_2-armer Gemische hatte manchmal einen initialen fördernden Einfluß, immer am Ende einen dämpfenden Effekt.

Nach ihren Ergebnissen spielen selbst große Schwankungen des CO_2-Spiegels keine bedeutende Rolle im Reflexgeschehen.

In einer umfassenden Arbeit beschreibt Rexed (68, 1940) seine Ergebnisse, die er an narkotisierten Tieren nach Abklemmung der Bauchaorta gewinnen konnte. Die Tiere wurden teilweise nach dem Experiment getötet und seziert. Bei einer weniger als 15 Minuten dauernden Anoxie traten keine dauernden Funktionsstörungen auf, einige Tiere wiesen einen erhöhten Tonus auf, was er auf eine Reizwirkung auf die Rückenmarkszellen zurückführt. Bei länger dauernder Anoxämie trat in einigen Fällen eine spastische Paralyse auf, sowie ein totaler Sensibilitätsverlust. Wurde die Aorta länger als 25' verschlossen gehalten, so trat eine schlaffe Lähmung auf, wie sie ja bereits Stenonius (90) beobachtet hatte, mit schneller und totaler Atrophie der betroffenen Muskeln. Es scheinen die großen motorischen Zellen des Vorderhorns empfindlicher und weit früher auf die Unterbrechung der Sauerstoffzufuhr zu reagieren, als die kleinen Zellen, die für die spastische Lähmung verantwortlich sein sollen. Krogh (43) allerdings sieht die Ursache für die Hyperaktivität in den überlebenden großen Zellen. Van Harreveld (27, 1941) untersuchte die monosynaptischen spikes durch Ableitung von der Vorderwurzel nach Reizung der Hinterwurzeln unter O_2-Mangel. Diese wurden 40 - 50 Sekunden nach Unterbrechung der Sauerstoffzufuhr größer, erreichten ein Maximum und verschwanden dann langsam. 1944 (28) beschrieb er ein prinzipiell gleiches Verhalten für den Beugereflex und den PSR bei Anoxie des Rückenmarks - hervorgerufen durch Erhöhung des intraspinalen Druckes - nämlich: anfängliche Steigerung, dann Abnahme und schließlich Verschwinden der Reflexe.

Kirstein (39, 1951) untersuchte monosynaptische und polysynaptische Reflexe an nicht narkotisierten, dekapitierten oder tiefspinalektomierten Katzen. Die Reflexe wurden elektrisch entweder durch Reizung von Hinterwurzeln oder peripherer motorischer bzw. sensibler Nerven ausgelöst. Abgeleitet wurde entweder von der Vorderwurzel oder vom peripheren Nerven. Der Sauerstoffmangel wurde durch Beatmung mit Stickstoff hervorgerufen. Der monosynaptische

Eigenreflex zeigte nach 20 - 40 Sek. eine Verminderung um etwa 50 %, nach 40 - 80 Sek. eine postdepressive Zunahme um 50 - 300 % und nach 60 Sek. wieder eine Abnahme. In 50 % der Fälle zeigte sich vor der frühen Verminderung ein Anstieg um 10 - 100 %. Der monosynaptische Flexorreflex verhielt sich völlig analog. Der polysynaptische Flexorreflex zeigte in einigen Fällen nur eine allmähliche Abnahme, aber in der Mehrzahl der Fälle zeigte er etwa 20 Sek. lang keine Veränderung oder nahm etwas ab, in den nächsten 30'' wurde er größer, parallel zur Unterdrückung des Eigenreflexes, und während der Zeit, da dieser stark vergrößert wurde, wurde der polysynaptische Beugereflex wieder kleiner. Die Unterbrechung der Ventilation hatte den gleichen Einfluß, nur daß die depressive Phase wesentlich länger dauerte. Verschluß der Aorta führte ebenfalls zu den gleichen Ergebnissen, nur daß die einzelnen Phasen früher auftraten.

Die Aktionspotentiale afferenter Muskelnerven während submaximaler Reizung der Hinterwurzeln boten während einer Zeit, da der monosynaptische Reflex seine charakteristischen Veränderungen durchmachte, keine Veränderungen. Um den Einfluß peripherer Impulse zu testen, wurden die Aktionspotentiale der Hinterwurzel bei intakten peripheren Nerven abgeleitet. Hier dauerte es 70'' bis es zu einer Änderung der Amplitude und Frequenz der Aktionspotentiale kam. Auch Curarisierung veränderte die Reaktionen der Reflexe auf Sauerstoffmangel nicht. Somit ist es unwahrscheinlich, daß diese durch periphere Einflüsse bewirkt werden, sei es durch eine Veränderung der Nervenleitung oder durch afferente Impulse durch Muskelaktivität, die durch eine efferente Entladung hervorgerufen wäre. Da auch an deafferentierten Tieren die gleichen Veränderungen sowohl der monosynaptischen als auch der polysynaptischen Reflexe auftraten, nimmt Kirstein an, daß sie spinalen Ursprungs sind.

Brooks u. Eccles (6, 1947) beobachteten an narkotisierten Tieren unter asphyktischen Bedingungen orthodrome und antidrome Potentiale und fanden eine anfängliche Abnahme, anschließend eine Zunahme und bei länger dauernder Erstickung schließlich eine völlige Unterdrückung, wobei die orthodromen Potentiale früher verschwanden.

Wenn sie die Hypoxie ohne gleichzeitige CO_2-Anreicherung durchführten, so konnten sie die anfängliche Abnahme der Potentiale nicht beobachten und schlossen daraus, daß diese durch CO_2-Überladung bewirkt worden sei. Kirstein (39) konnte nun zeigen, daß auch bei N_2-Beatmung, wie sie auch Brooks u. Eccles angewandt hatten, um Sauerstoffmangel ohne gleichzeitige CO_2-Überladung zu erreichen, die frühe Unterdrückungsphase auftritt, aber nur beim nicht (mit Barbituraten) narkotisierten Tier. Wenn er die Untersuchungen am narkotisierten Tier durchführte, konnte er nur eine verstärkte monosynaptische Reflexantwort beobachten, gefolgt von einer langsamen Abnahme, während der polysynaptische Reflex nach der Anwendung von Dial gar nicht mehr ausgelöst werden konnte. Barbiturate hemmen die Interneurone (Eccles), und so nimmt Kirstein an, daß die anfängliche Hemmung des monosynaptischen Reflexes auf vermehrter Interneuronenaktivität beruht, die diesen Reflexbogen beeinflußt, da dieser Effekt des Sauerstoffmangels durch Barbiturate verdrängt wird. Da gleichzeitig der polysynaptische Reflex eine Zunahme erfährt, ist diese ebenfalls auf vermehrte Schaltzellenaktivität zurückzuführen. Wenn man annimmt, daß beide Reflexe über die gleichen Motoneurone verlaufen, kann ihr gegensätzliches Verhalten unter Sauerstoffmangel nicht allein auf Erregbarkeitsänderungen dieser Motoneurone beruhen. Deshalb muß auch die Ursache für die spätere Abnahme des polysynaptischen Reflexes bei gleichzeitiger Zunahme des monosynaptischen Reflexes in präsynaptischen Vorgängen zu suchen sein.

Da nach einem supramaximalen Reiz wohl alle afferenten Neurone feuern und Kirstein bei O_2-Mangel auch dann noch eine erhebliche Reflexsteigerung erzielte, kann diese durch den Sauerstoffmangel bewirkte Übererregbarkeit nicht allein auf Veränderungen der afferenten Neurone beruhen. Nach Brooks und Eccles ist sie auf eine Depolarisation der afferenten Nervenfasern und der "motoneuron somas" zurückzuführen. Die häufig gefundene anfängliche Steigerung der monosynaptischen Reflexe führt Kirstein darauf zurück, daß in diesen Fällen durch den O_2-Mangel Systeme oder Strukturen in Aktion treten, die fördernd auf den Reflexbogen wirken, während in den anderen Fällen hemmende Einflüsse dominieren. Ob die schließ-

liche Unterdrückung des monosynaptischen Reflexes in prä- oder postsynaptischen Veränderungen ihre Ursache hat, läßt Kirstein offen. Nach Brooks und Eccles ist die "soma membrane" erheblich widerstandsfähiger gegen Sauerstoffmangel als die präsynaptischen Fasern.

Kolmodin und Skoglund (41, 1959) untersuchten den Einfluß einer 1-3 Min. dauernden Asphyxie durch Unterbrechung der Atmung auf die spinalen Moto- und Zwischenneurone mit intrazellulären Mikroelektroden an dekapitierten curarisierten Tieren. Das Membranpotential der Motoneurone zeigte nach etwa 40'' eine mäßige Depolarisierung, die nach etwa 30'' rasch weiter fortschritt und schließlich bei längerer Erstickung irreversibel wurde. Das gleiche Ergebnis beschrieb van Harreveld (29, 1946), der mit einer Nadelelektrode vom Rückenmark ableitete und beobachtete, daß nach etwa 60'' die graue Substanz negativ wurde, woraus er auf eine Depolarisation der Zellen schloß. Die charakteristische Depolarisation der Neurone beschreibt auch Lloyd (48, 1953); er beobachtete noch außerdem eine postanoxische Repolarisation, die über dem normalen Niveau lag. Diese Hyperpolarisation konnten auch Kolmodin u. Skoglund in einigen Fällen beobachten. Sie würde in Analogie zur postanoxischen Hyperpolarisation des peripheren Nerven stehen, wie sie Gerard (15, 1930) und Lorente de Nó (52, 1947) beschrieben. Nach Kolmodin u. Skoglund nehmen die orthdromen und antidromen - diese etwas später - Potentiale allmählich ab (s.a. Brooks u. Eccles 6, 1947) und machen charakteristische Änderung der Form durch im Sinne einer Verbreiterung. Die Membranpotentiale der Interneurone verhalten sich prinzipiell wie die der Motoneurone, aber im ganzen scheinen sie weniger empfindlicher gegen Sauerstoffmangel zu sein. Auch Gelfan u. Tarlov (13, 1955) beschreiben, daß die Motoneurone 1 1/2 mal früher blockiert werden als die Zwischenneurone. Die rhythmischen Entladungen der Zwischenneurone zeigen Phasen erhöhter und erniedrigter Frequenz. Hierdurch wird die Schlußfolgerung Kirsteins gestützt, daß die von ihm gefundenen Reflexveränderungen zu einem Teil auf erhöhte bzw. erniedrigte Aktivität der Zwischenneurone zurückzuführen sind.

Schenck und Bayer (74, 1951) untersuchten die Wirkung künstlicher Zirkulationsunterbrechung einer Extremität (durch Anlegen einer Blutdruckmanschette am Oberschenkel) auf die Eigenreflexe beim Menschen. Bei mechanischer Auslösung fanden sie in allen Fällen nach 11 - 21 Minuten eine Verminderung der Reflexe, teilweise bis auf 0, die 1 - 3 Minuten nach Aufhebung der Zirkulationsunterbrechung in eine 6 - 7 fache Steigerung umschlug, bevor nach einigen Minuten die Ausgangshöhe erreicht wurde. Bei dem größten Teil der Versuche war sofort nach Unterbrechung der Blutzufuhr eine deutliche Reflexsteigerung von etwa 4 - 9 Minuten Dauer zu erkennen. Bei inadäquater, elektrischer Auslösung der Reflexe trat diese Steigerung nicht auf. Nach 18 - 21 Minuten nahm die Amplitude des H-Reflexes ab, aber weniger stark als bei mechanischer Auslösung. Diese Verminderung der Reflexgröße deuten sie als die Wirkung des lang dauernden Sauerstoffmangels auf die Endplatten. Schenck und Bayer sind der Ansicht, daß die Änderungen der Reflexgröße durch Änderung der Erregbarkeit der sensiblen Rezeptoren in den Muskeln zustande kommen, also eine periphere Bahnung und Hemmung im Sinne von Sommer darstellen. Während der Blutstromabsperrung trat keine Spontanaktivität auf; bisweilen konnten sie nach Freigabe des Blutstroms bei elektrischer Auslösung des Reflexes intermittierende Nachentladungen beobachten. Sie lassen die Frage offen, ob es sich um eine erhöhte Labilität der Endplatte handelt, wie Schäfer (73, 1942) sie beschreibt oder um eine focus-Bildung im Sinne von Kugelberg (44, 1944; 45, 1946).

Göpfert und Schäfer (13, 1941) prüften im Tierversuch den Einfluß der Blutstromunterbrechung einer Extremität auf die Muskelaktionsströme. Sie machten die Beobachtung, daß bei durchschnittenem Nerven sich in der Peripherie spontan nichts ereignet. Bei künstlicher Reizung - aber erst nach längerer Dauer der Ischämie - fanden sie eine Verlängerung von Latenzzeit und Gesamtdauer des Aktionsstroms als Ausdruck einer verzögerten Leitungsgeschwindigkeit der Aktionswelle, sowie - besonders deutlich bei Reizung mit hohen Frequenzen - eine Zunahme der Nachentladungen an Zahl, Größe und Frequenz. Sie nehmen an, daß die periphere Synapse, die motorische

Endplatte, labiler geworden ist und nach einem Anstoß durch einen Reiz vielleicht selber weitere Erregungen startet. Bereits Reid (65, 1928) hatte darauf hingewiesen, daß die motorische Endplatte der am leichtesten erstickbare Teil in dem System Nerv- Muskel sei. Am Rückenmarkstier beobachteten Göpfert und Schäfer an der ischämischen Extremität nach einiger Zeit spontane kleine Aktionsströme, die an Intensität erst zu, dann abnahmen. Die Ischämie hatte also hier offenbar einen gesteigerten Reflextonus zur Folge, auf Grund vermehrter sensibler Reize aus der Peripherie. Nach Freigabe des Blutstroms fanden sie zuerst eine heftige Steigerung der Fibrillation, worauf dann aber sehr schnell Beruhigung eintrat. Die Autoren sind der Ansicht, daß die Beteiligung der Peripherie an allgemein asphyktischen Zuständen z.B. Höhenkrämpfen u.ä. zumindest quantitativ minimal ist, wenn sich auch die periphere Synapse - aber eben abgeschwächt - wie die zentrale verhält und die gleichen Stadien durchläuft: erhöhte Erregbarkeit - Krampfbereitschaft - Lähmung. Die Erhöhung der Labilität sehen sie als Vorstufe oder gar auslösendes Moment spontaner Erregung an.

Schäfer (73, 1942) beschreibt etwas später ähnliche Ergebnisse. Der Lähmung der Synapse geht ein Stadium der Excitation voraus. Er beschreibt nach Gesell (16, 1940) den Wirkungsmechanismus des Sauerstoffmangels an der nervösen Struktur folgendermaßen: Die Membranstruktur der Ganglienzellen, die normalerweise durch Oxydationsvorgänge aufrechterhalten wird, wird durch die Anoxämie zerstört, und in der Folge werden die dort ständig fließenden Ströme vermindert, die Schwelle steigt an; hinzukommt die Verbreiterung des Aktionsstroms als Ausdruck einer verzögerten Leitungsgeschwindigkeit. Gleichzeitig aber scheint die Labilität der erregbaren Gebilde zu wachsen, d.h. die Schwelle zu sinken; jedenfalls kann im Anfangsstadium einer Anoxie die Schwelle hierdurch relativ stärker und schneller sinken, so daß es sogar zu einem Überschwelligwerden der lokalen Ströme kommt und spontane Erregungen entstehen, die schließlich zu Krämpfen führen. An der motorischen Endplatte konnte Schäfer solche Spontanerregungen praktisch nie beobachten. Wesentlich empfindlicher sollen dagegen die sensiblen

Empfangsstationen der Peripherie sein. Schäfer nimmt eine spezifische Erhöhung der Erregbarkeit des Eigenreflexapparates an. Er weist aber wieder darauf hin, daß die Rolle der Peripherie, verglichen mit den starken zentralen Erscheinungen bei Anoxämie vollständig zu vernachlässigen ist, da diese nur bei vollständiger und längerer Drosselung der Durchblutung eine nennenswerte Beeinflussung zeige. Wie in der vorher besprochenen Arbeit beschreibt er auch wieder eine postischämische Förderung der Aktivität. Die gleichen Wirkungen des Sauerstoffmangels: Ischämische und postischämische Förderung sowie eine Depression der Aktivität im Anschluß an die erste Förderung beschreiben Gellhorn und Heymanns (14, 1948) für die zentralen Synapsen, wobei sie für die Übererregbarkeit eine CO_2-Überladung verantwortlich machen.

Die gleichen Stadien beobachtete Kugelberg (44, 1944; 45, 1946) an der peripheren Nervenfaser. Seiner Ansicht nach haben sensible und motorische Phänomene bei peripherer Ischämie ihre Ursache in der peripheren Nervenfaser. Er fand, daß deren Erregbarkeit so hoch steigen kann, daß in ihr foci entstehen, die spontan Impulse aussenden und so zu sensiblen und motorischen Effekten Anlaß geben können und imstande sind, durch Reizung gesetzte Impulse repetierend zu beantworten wie eine Synapse. 10 - 20 Minuten nach Abdrosselung steigt die Erregbarkeit der peripheren Nervenfaser, dann sinkt sie herab, ohne daß jedoch vor 30 Minuten ein vollständiger Block erzielt würde. Nach Freigabe des Blutstroms steigt die Erregbarkeit wieder an und fällt schließlich unter den Normalwert, wo sie längere Zeit verharrt. Einige Minuten nach Wiederdurchblutung können faszikuläre Zuckungen in den betroffenen Muskeln auftreten, die nach Kugelberg durch Spontanaktivität im höchst erregbar gewordenen proximalen Anteil des motorischen Nerven entstehen. Das sensible Äquivalent sollen die auftretenden Parästhesien sein, die ihren Ursprung wiederum in den proximalen Teilen der sensiblen Fasern haben sollen.

Ein Absinken der Verletzungsspannung anoxämischer Nerven als Ausdruck der Störung der Membranpolarisation konnte Koch (40, 1926) zeigen. Gerard (15, 1930) zeigte eine Verbreiterung des Aktions-

stroms eines asphyktischen peripheren Nerven, sowie die postanoxische Hyperpolarisation der Membran.

Die Nervenfasern scheinen aber doch weit weniger empfindlich gegen Sauerstoffmangel zu sein als die Nervenzellen (Sherrington 80, 1906, Rexed 68, 1940, Schäfer 73, 1942).

Matthews (56, 1933) untersuchte das Verhalten sensibler Muskelrezeptoren im Säugermuskel bei peripherer Abdrosselung des Blutstroms und fand nach einer vorübergehenden Abnahme der Erregbarkeit eine starke Steigerung und beobachtete schließlich spontane Entladungen; dann folgte nach wenigen Minuten eine Abnahme der Impulsfrequenz während gleichzeitig die Endorgane völlig unerregbar wurden. Nach Freigabe des Blutstroms sah er erneut einen Anstieg der Erregbarkeit und Auftreten von Spontanentladungen bis nach einigen Minuten die Normalisierung eintrat. Die Spontanentladungen sollen die Ursache des Ischämieschmerzes sein. Andere zentrale Effekte konnte er nicht beobachten, weder zeigten sich spontane Kontraktionen der ischämischen Muskeln, noch wurde eine Willkürkontraktion verhindert. Wie Schäfer ist er der Ansicht, daß der Sauerstoffmangel die Membranpotentiale auf die Dauer herabsetzt.

Eichler und Hoffmann (9, 1935) beobachteten ein Absinken der Amplituden der Aktionsströme indirekt faradisch gereizter ischämischer Muskeln.

Seyffarth (78, 1940) untersuchte nach Abdrosselung der Blutzufuhr die Zahl und die Frequenz aktiver motorischer Einheiten und fand eine allmähliche Abnahme und schließlich eine vollständige ischämische Parese, die er auf eine allmähliche Abnahme der vom Zentrum kommenden motorischen Impulse infolge hemmender Erregungen aus den Propriorezeptoren des ischämischen Muskels, also auf eine echte reflektorische Hemmungswirkung zurückführte.

METHODIK

Die Versuche wurden in einer Unterdruckkammer an 16 Versuchspersonen im Alter von 20 - 25 Jahren durchgeführt, die vorher einer gründlichen klinischen Untersuchung unterzogen worden waren. Abb. 1.

In Testversuchen hatten wir festgestellt, daß das ungewohnte Milieu, die bei jedem vorhandene Angst vor dem Sauerstoffmangel, die Beschwerden, die durch die Druckschwankungen besonders an den Tuben und den Nasennebenhöhlen auftreten, für sich allein schon eine erhebliche Veränderung der Reflexamplituden und zwar im Sinne einer Steigerung - wohl auf Grund einer Jendrassik-Wirkung - auslösen können. Infolgedessen zogen wir nur solche Versuchspersonen heran, bei denen diese unerwünschten Nebenwirkungen nicht allzu stark in Erscheinung traten und bemühten uns ferner, diese durch Übung, Gewöhnung und Ausschaltung jeder Art von Reizmomenten weitgehend zurückzudrängen. Weiter legten wir Wert darauf, nur solche Versuchspersonen zu verwenden, die unter physiologischen Bedingungen ein weitgehend konstantes Reflexverhalten zeigten.

SYSTEMATIK DER UNTERDRUCKKAMMERVERSUCHE

Wir unterscheiden zwei Arten von Unterdruckkammerversuchen:

1. Höhenaufstiegsversuch oder vertikaler Höhenversuch

Hierbei wird ohne zusätzliche Sauerstoffgabe bei einer bestimmten Aufstiegsgeschwindigkeit auf verschiedenen Höhenstufen die Wirkung der sich steigernden Hypoxämie geprüft. Bei dieser Methode ist ein gewisses Einschleichen möglich bei nicht zu raschem Aufstieg. Die Wirkung der einzelnen Höhenstufen und die Wirkung der Dauer des Sauerstoffmangels überlagern sich bis zu einem gewissen Grade. Deshalb gingen wir bald zur zweiten Methode über:

Abb. 1
Blick in die Unterdruckkammer. Links Thyratron-Reizgerät und Meßbrücke zum Oscillographen.

Abb. 2
Lagerungsschiene. Reizelektrode in der Kniekehle, Hautelektrode über dem M. Gastrocnemius.
Links elektromagnetische Vorrichtung zur Auslösung des Hammerschlages auf die Achillessehne.

2. Höhenlageversuch oder horizontaler Höhenversuch:

Hierbei geht man unter Sauerstoffgabe auf eine bestimmte Höhenstufe, unterbricht die Sauerstoffgabe und beobachtet dann die Auswirkungen dieser Unterbrechung. Der Sauerstoffmangel ist jetzt rein eine Funktion der Zeit. Mit dieser Methode können wir die Auswirkungen der Hypoxämie unter Höhenbedingungen beobachten, die an sich eine ständige O_2-Gabe verlangen. Selbstverständlich werden dabei die gleichen Stadien durchlaufen wie unter Bedingung 1, aber gewissermaßen in Zeitraffung. Die Störungsschwelle rückt mit wachsender Höhe immer näher an den Zeitpunkt der Unterbrechung heran, die Phase der vollständigen Kompensation wird immer mehr verkürzt und manchmal gar nicht mehr sichtbar, so daß wir also die Zeichen und die Entwicklung eines manifesten Sauerstoffmangels unter diesen Versuchsbedingungen besser beobachten können.

Um eine zusätzliche Beeinflussung der Reflexe zu vermeiden, mußten wir auf die herkömmlichen Methoden zur objektiven Bestimmung der Dekompensation (Schreibtest, Zählen etc.) verzichten und uns auf die Beobachtung des Pulses und der beginnenden Cyanose beschränken. Einen groben Anhalt liefert auch die von Strughold angegebene Zeitreserve (d.i. die nach dem Zeitpunkt der Unterbrechung der O_2-Beatmung noch verbleibende Zeit der Aktionsfähigkeit), die für 7000 m etwa 5 - 7 Minuten beträgt. Sie unterliegt aber relativ großen individuellen Schwankungen.

Unsere Versuche führten wir in 5, 6, und 7000 m durch, je nach der Höhenfestigkeit der Versuchspersonen. Wir verfuhren in der Regel nach folgendem Schema:

1. Einstellung und Registrierung der Reflexe unter physiologischen Bedingungen auf 0 m.
2. Beobachtung der Reflexe bei der Auffahrt, bei der durch eine Maske Sauerstoff geatmet wurde.
3. Registrierung - eventuell Neueinstellung - der Reflexe nach Ankunft auf der Höhe unter fortgesetzter Sauerstoffgabe etwa 5 - 10 Min. lang. Diese Werte wurden als Vergleichswerte für die bei Sauerstoffmangel gefundenen Werte benutzt, um den durch

die Versuchsbedingungen gegebenen zusätzlichen Einflüssen auf die Reflexerregbarkeit (s.o.), die ja nun gleich blieben, Rechnung zu tragen.

4. Registrierung nach Sauerstoffunterbrechung, je nach Höhe und Höhenfestigkeit 5 - 12 Minuten lang.
5. Registrierung nach erneuter Sauerstoffgabe, 5 - 10 Minuten lang.
6. Registrierung auf 0 m unter Normalbedingungen bis zu 20 Minuten.

NEUROPHYSIOLOGISCHE METHODIK

Alle Versuche wurden in Rückenlage durchgeführt, um eine optimale körperliche Entspannung der Versuchspersonen zu gewährleisten. Abb. 1 u. 2.

Als Eigenreflex prüften wir den Achillessehnenreflex. Das Bein ruhte auf einer Lagerungsschiene, die es erlaubte, die Beingelenke in entspanntem Zustand zu fixieren. Das obere Sprunggelenk stellten wir in einem mittleren Winkel ein. Der Tonus konnte mit Hilfe eines Philips-Dehnungsmeßstreifens, dessen Spannungsänderung über eine Brückenschaltung dem Oscillographen zugeführt wurde, mechanographisch beobachtet werden.

Der ASR wurde entweder mechanisch (T-Reflex) durch einen Hammerschlag, der über einen Elektromagneten automatisch, Kipp-synchron und mit konstanter Stärke ausgeführt werden konnte, ausgelöst oder elektrisch durch Reizung des N.tibialis in der Kniekehle mit Hilfe des Thyratron-Reizgerätes von Tönnies. Der Oscillographenkipp wurde synchron mit dem Reiz ausgelöst. Die Reflexamplitude wurde etwa 1/3 - 1/2 maximal eingestellt, um Abweichungen (der Amplitude) nach oben oder unten beobachten zu können.

Den H-Reflex stellten wir meist so ein, daß die indirekte Muskelzuckung gerade sichtbar wurde. Die Aktionspotentiale wurden mittels Hautelektroden über dem Gastrocnemius abgeleitet. Bei den Untersuchungen über den Einfluß eines Hautreizes auf einen folgenden Eigenreflex konnten wir beide Reize vom Thyratron-Reizgerät auslösen, welches erlaubt, Doppelreize von getrennten Klemmenpaaren abzugreifen und ihren Abstand fein zu varieren.

Der Hautwiderstand wurde bei allen Versuchen unter der Reizelektrode gemessen.

Die Fremdreflexe wurden mechanisch an der Fußsohle ausgelöst und das Aktionspotential von den Zehenbeugern über Klebeelektroden abgeleitet.

Die Apparate befanden sich außerhalb der Unterdruckkammer. Die Kabel wurden durch mit Gummistöpseln abgedichtete Öffnungen der Kammer geführt.

E R G E B N I S S E

Um die Reaktionen von T- und H-Reflex unter Sauerstoffmangel sicher vergleichen zu können, testeten wir sie alternierend bei der gleichen Auffahrt. Dabei legten wir einen Abstand von mindestens 10 Sekunden zwischen beide, um jede etwaige gegenseitige Einflußnahme - z.B. Golgi-Hemmung (Struppler 91, 1957) - auszuschalten.

Zunächst beobachteten wir während der Auffahrt und auf der Höhe noch während der Sauerstoffgabe oft eine charakteristische Veränderung der Reflexe: und zwar nahm der T-Reflex in diesen Fällen immer zu, während der H-Reflex zwar auch meist eine Vergrößerung seiner Amplitude aber in einigen Fällen eine deutliche Abnahme zeigte. Wir haben diese Erscheinung in erster Linie als eine Art Jendrassik-Wirkung gedeutet, die durch die oben beschriebenen Faktoren, in erster Linie wohl durch psychische Aktivierung ausgelöst wird. Über den Einfluß des Jendrassik'schen Handgriffes auf den H-Reflex, der immer schwächer als der T-Reflex gebahnt wird und nach dem JH sogar kleiner erscheinen kann, s. Struppler u. Preuss (94, 1959). Vielleicht übt auch die reine Sauerstoffatmung einen gewissen Reiz auf die Reflexe aus. Nicht in diese Vorstellung paßt die Beobachtung, daß in einem Teil der Fälle gleichzeitig die indirekte Muskelzuckung eine eindeutige Zunahme zeigte. Wir nehmen in diesen Fällen an, daß durch die Maskenatmung eine forcierte Atmung provoziert wurde, die am peripheren Nerv im Sinne einer Hyperventilationstetanie angreift. Abb. 6.

Daß im Anschluß an die Unterbrechung der Sauerstoffatmung die Reflexe weitere Änderungen erfahren, läßt sich nun auf die Hypoxämie isoliert zurückführen, da die übrigen Bedingungen gleich geblieben sind. Die Auswertung erfolgte auch in der Weise, daß die bei Sauerstoffmangel gefundenen Amplitudenwerte in Prozent des Mittelwertes der auf der gleichen Höhe bei O_2-Atmung gefundenen Potentiale, graphisch aufgetragen wurden. Der Zeitpunkt des Auftretens der ersten Störungen der Reflexe lag sehr verschieden, ebenso war die Art der Reaktionen bei weitem nicht immer gleichartig. Wir fanden oft krasse Unterschiede nicht nur zwischen dem Reflexverhalten

verschiedener Versuchspersonen, sondern auch bei der gleichen Versuchsperson von Versuch zu Versuch.

Die von Strughold, Treutler und Landscheck (s. Literaturübersicht) beschriebenen Stadien der Sauerstoffmangelwirkung konnten wir nicht immer deutlich abtrennen. Das liegt aber sicher daran, daß wir fast ausschließlich horizontale Höhenversuche in relativ großen Höhen durchführten, wo die Störungsschwelle sehr nahe an den Zeitpunkt der Unterbrechung der Sauerstoffatmung heranrückt und die Phase der vollständigen Kompensation sehr verkürzt ist. Wenn wir als Ausdruck dieses Stadiums eine anfängliche Dämpfung der Reflexausschläge fanden, so war sie häufiger beim T-Reflex deutlicher, Abb. 3, oder nur bei ihm vorhanden und vor allem länger anhaltend. Deutlich war auch in unseren Versuchen das wellenförmige Bild der Reflexänderungen zu erkennen, daß wohl durch das Wechselspiel zwischen vollständiger und unvollständiger Kompensation zu erklären ist (Treutler 95, 1938).

I. Wir fanden in fast allen Fällen eine auffällige Diskrepanz zwischen dem Verhalten von T- und H-Reflex unter Sauerstoffmangel.

In fast der Hälfte der Untersuchungen fanden wir als charakteristische Veränderung eine Vergrößerung der Reflexamplituden, die aber beim T-Reflex bedeutend weniger ausgeprägt war und auch später einsetzte. Abb. 3, 4, 9.

In den übrigen Fällen machten wir etwa zu gleichen Teilen folgende Beobachtungen:
Einmal beschränkte sich die fördernde Wirkung des Sauerstoffmangels auf den H-Reflex, während der T-Reflex höchstens labiler wurde. Abb. 5.

In anderen Fällen nahm der T-Reflex ab, während der H-Reflex größer wurde. Abb. 6, 7.

In einzelnen Fällen war der T-Reflex gleich oder in einem Fall sogar etwas stärker gebahnt als der als H-Reflex. Abb. 8.

In zwei Fällen nahmen beide Amplituden ab.

Abb. 3

... = H-Reflex; ooo = T-Reflex. A = 0 m, B = 6000 m mit O_2-Atmung, C = 600 m ohne O_2, D = 6000 m wieder mit O_2, E = 0 m. Abszisse = Zeit; Ordinate für den H-Reflex li, für den T-Reflex re. Die Ordinate bezeichnet die jeweiligen Amplitudenwerte in Prozent der unter B gefundenen Werte. Nach Ankunft auf 6000 m fällt der H-Reflex ab. Unter O_2-Mangel zeigt er eine starke und anhaltende Zunahme, während der T-Reflex anfänglich absinkt, eine kurze Zunahme erfährt, die bald wieder aufgehoben wird. Nach O_2-Atmung wird hier der H-Reflex noch größer und bleibt bis zu Versuchsende gesteigert, während der T-Reflex zunächst gleich bleibt und gegen Ende ganz klein wird.

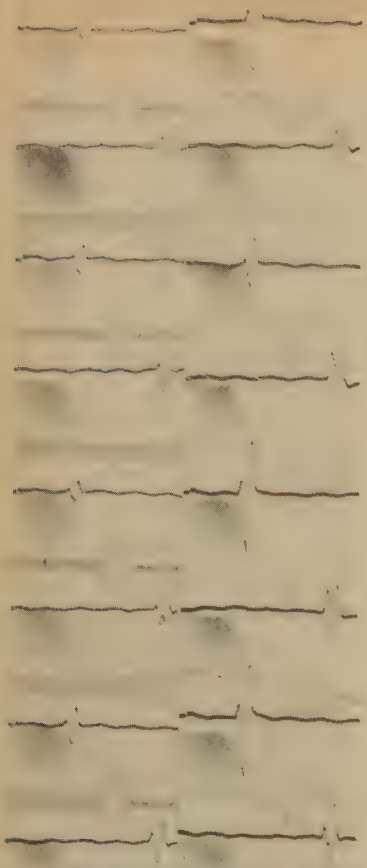

Abb. 4

H-Reflex, erkenntlich am Reizeinbruch und T-Reflex länger verzögert. Links: 7000 m noch während O_2-Atmung. Rechts O_2-Mangel. Beide Reflexe sind angestiegen, aber der H-Reflex bedeutend stärker.

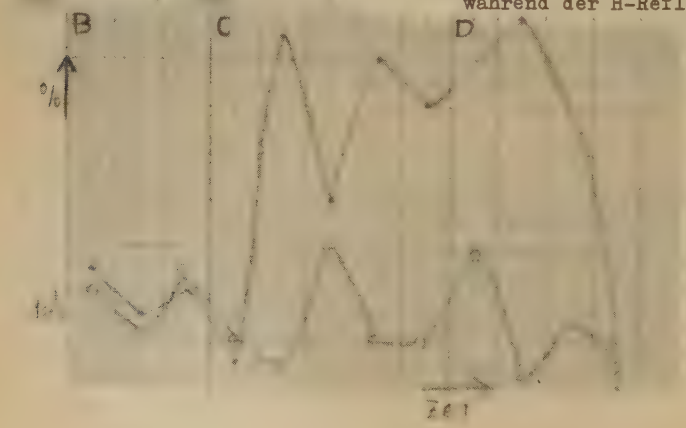

Abb. 5

T- und H-Reflex in 5000 m. Bezeichnungen wie in Abb. 3. Unter O_2-Mangel (C) ändert sich die Amplitude des T-Reflexes praktisch nicht, während der H-Reflex größer wird.

Abb. 6

T- und H-Reflex in 7000 m. Bezeichnungen wie in Abb. 3. x-x = Indirekte Muskelzuckung. Unter B (7000 m mit Sauerstoff) steigen die Reflexe sowie die indirekte Muskelzuckung stark an. Nach Unterbrechung der O_2-Atmung wird der T-Reflex schließlich kleiner. Der H-Reflex wird größer, später wieder kleiner. Die indirekte Muskelzuckung ist auch angestiegen. Nach O_2-Atmung steigt die IMZ weiter, während der H-Reflex absinkt (ev. nach Wegfall der hypoxisch bedingten zentralen Bahnung, jetzt nur nach dem Einfluß der antidromen Hemmungen infolge der starken IMZ ausgesetzt). Der T-Reflex wird ebenfalls ganz klein.

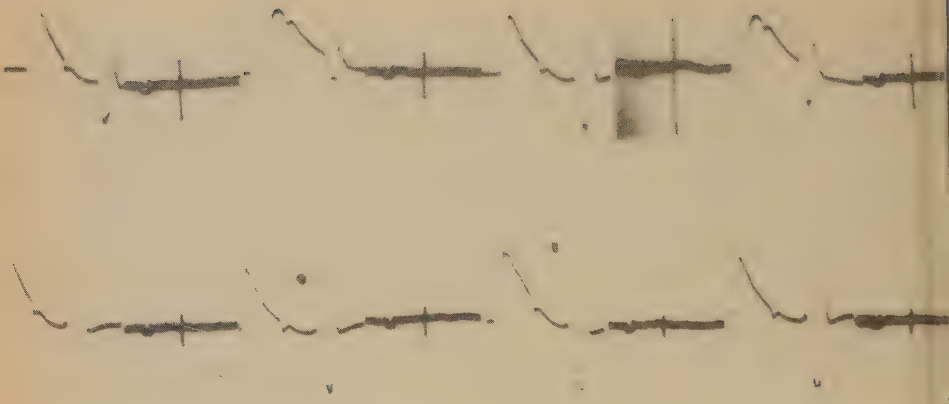

Abb. 7

H-Reflex (schneller Kipp, riesiger Reizeinbruch) und T-Reflex oben vor und unten nach Unterbrechung der O_2-Atmung in 5000 m. Der H-Reflex ist größer geworden. Der T-Reflex hat an Größe verloren.

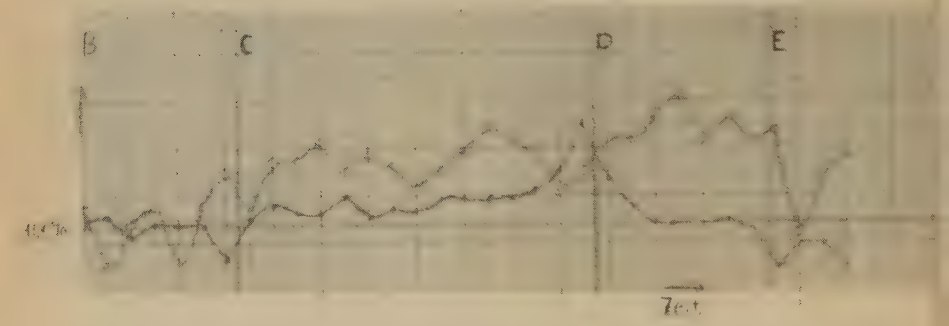

Abb. 8

T- und H-Reflex in 6000 m.
In C (Unterbrechung der O_2-Atmung) steigt der T-Reflex (oo) stärker als der H-Reflex (..).

In einem Fall konnten wir keine nennenswerte Reaktion unter Sauerstoffmangel finden.

Den Jendrassik'schen Handgriff prüften wir nur in einigen Fällen, da die Verständigung durch die Versuchsbedingungen außerordentlich erschwert war. Es scheint aber so zu sein, daß eine Bahnung, die unter Normalbedingungen durch den JH nicht zu erreichen war oder nur geringfügig ausfiel, bei Sauerstoffmangel möglich wird oder einen stärkeren Erfolg zeigte.

In fast 2/3 aller Fälle beobachteten wir eine starke Erhöhung der indirekten Muskelzuckung Abb. 6, 9. Da gleichzeitig der Hautwiderstand in den meisten Fällen zunahm, in den anderen gleich blieb, ist die Erregung einer größeren Zahl von Fasern des Nervenkabels nicht auf eine Abschwächung der Schranke zwischen Reizelektrode und Nerven, also auf eine erhöhte Leitfähigkeit der Haut zurückzuführen.

II. Um die Erregbarkeit des peripheren Nervenkabels genauer zu untersuchen, prüften wir die Relation von Reizstärke, Schwellenerregbarkeit der Gesamtheit der motorischen Fasern des Nerven und H-Reflexerregbarkeit.

Hierbei reizten wir stufenweise mit zunehmender Reizstärke den N. tibialis in der Kniekehle, und zwar vom Schwellenwert des H-Reflexes bis zur maximalen Erregung aller Fasern, d.h. dem Amplitudenmaximum der indirekten Muskelzuckung; zu diesem Zeitpunkt ist der H-Reflex durch ein Maximum antidromer Hemmungseinflüsse von seiten der motorischen Fasern kaum noch sichtbar oder sogar völlig unterdrückt. In der Abbildung 10 sind die Amplitudenhöhen der H-Reflexe als Funktion der Reizstärke in ein Koordinatensystem eingetragen. Die rechte Kurve gibt das Bild des H-Reflexspektrums unter physiologischen Bedingungen wieder. Vom Schwellenwert des H-Reflexes steigt dieser langsam mit wachsender Reizstärke an, erreicht ein Maximum und fällt mit steigenden Thyratronwerten unter dem Einfluß der stärker werdenden antidromen Hemmungseinflüsse langsam ab. Die linke Kurve ist das Bild des H-Reflexspektrums bei

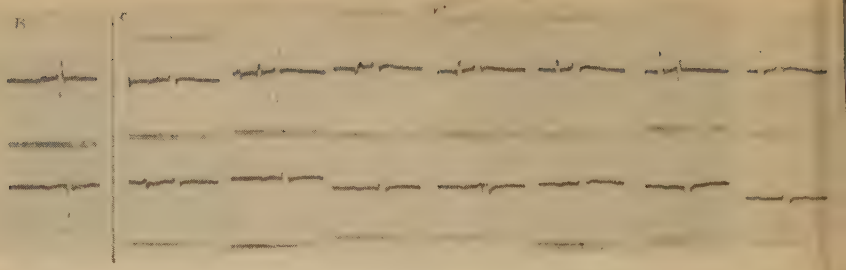

Abb. 9

Die erste Registrierung wurde während O_2-Atmung in 7000 m Höhe ge-
macht. Die obere Reihe zeigt den H-Reflex. Die indirekte Muskel-
zuckung, die erst gar nicht sichtbar war, taucht unter O_2-Mangel
plötzlich auf und wird deutlich größer.
Die untere Serie zeigt den T-Reflex. Wie der H-Reflex ist er grö-
ßer geworden, aber wieder verhältnismäßig weniger als dieser an-
gestiegen.

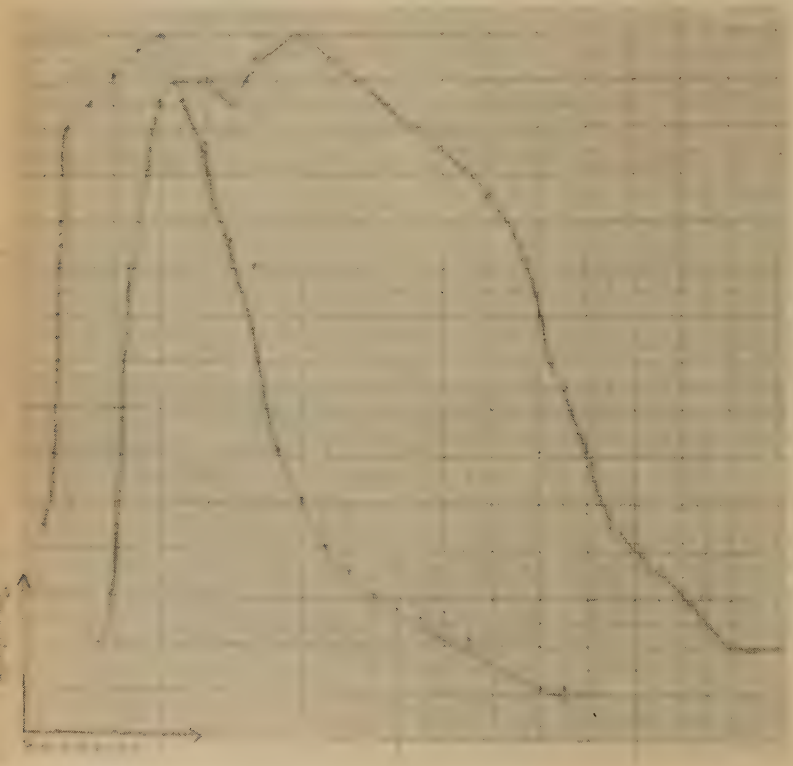

Abb. 10

H-Reflexspek-
trum.
s. Text.

herabgesetztem Luftdruck. Wie nach den obigen Befunden zu erwarten war, ist die Schwelle des H-Reflexes abgesunken und die Kurve liegt zunächst über der auf 0 m registrierten Kurve. Der Anstieg erfolgt steiler, das Maximum wird also etwas schneller erreicht. Darauf folgt ein steiler Abfall der Kurve, die abfallenden Schenkel beider Kurven divergieren. Das H-Reflexspektrum ist also unter hypoxämischen Bedingungen nach links verschoben und verschmälert. Die antidrome Hemmungswirkung tritt also bei einer geringeren Reizstärke auf und ist weit stärker wirksam als unter Normalbedingungen. Wir nehmen an, daß es sich dabei um einen rein peripheren, quantitativen Vorgang handelt, d.h. daß das Nervenkabel erregbarer geworden ist und eine größere Zahl von Fasern rekrutiert wird. Wie wir aus dem Anwachsen der indirekten Muskelzuckung erkennen können, werden bei Sauerstoffmangel früher und mehr motorische Fasern erregt, die also auch vermehrte antidrome Hemmungseinflüsse entfalten können. Um eine erhöhte Empfänglichkeit der Rückenmarkssynapsen für Hemmungsimpulse kann es sich dabei nicht handeln, da, wie wir oben zeigen konnten, die Motoneurone sich eher in einem Bahnungszustand befinden.

III. Durch diese Ergebnisse war unsere Aufmerksamkeit auf die Peripherie gelenkt und wir wollten untersuchen, ob sich vielleicht auch die Leitungsgeschwindigkeit des Nerven unter Sauerstoffmangel verändert. Zu diesem Zweck reizten wir den N.tibialis einmal in der Kniekehle und leiteten vom Gastrocnemius ab und zum anderen hinter dem medialen Knöchel, wobei wir von der Fußsohle ableiteten. Wir maßen dann jeweils die Strecke zwischen Reizeinbruch und Reflexbeginn aus und konnten so die zeitliche Differenz zwischen beiden Reflexerfolgen bestimmen, die durch die längere Wegstrecke, die die Erregung bei Reizung hinter dem medialen Knöchel zum und vom Rückenmark zurücklegen muß, gegeben ist. Eine Änderung dieser Differenz wäre ein Kriterium für eine veränderte Leitungsgeschwindigkeit des Nerven. Bei unseren Untersuchungen konnten wir aber keine solche Änderung finden.

IV. Den Tonus konnten wir aus technischen Gründen nur protokollarisch beobachten. Wir fanden in einigen Fällen eine deutliche Zunahme, in den meisten Fällen aber eine starke Abnahme, der manchmal ein Anstieg voranging.

V. Um zu untersuchen, welche Faktoren im Rückenmark, speziell im Schaltzellenapparat bei Sauerstoffmangel eine Rolle spielen, wählten wir Reflexprüfungen, bei denen eine polysynaptische Erregungsausbreitung stattfindet. Zunächst untersuchten wir Fremdreflexe, die, wenn ihr Reflexbogen auch im Rückenmark geschlossen wird, doch auch maßgeblich von höheren Zentren beeinflußt werden (Magladery 54, 1958). Die plantare Fußfläche wurde mit möglichst konstanter Stärke mit einem Nadelrad gereizt und die Aktionspotentiale von den Zehenbeugern abgeleitet. Selbst unter Berücksichtigung der großen Schwankungsbreite der Beugereflexe an sich und der nicht genauen Definition der Reizstärke bei unserer Versuchstechnik, konnten wir bei Sauerstoffmangel eine deutliche Verstärkung der Fremdreflexe feststellen. Abb. 11.

VI. Es ist bekannt, daß polysynaptisch wirksame Reize etwa von der Haut einen innerhalb eines bestimmten Zeitraums folgenden monosynaptischen Reflex, je nach der Größe des Intervalls, bahnend oder hemmend beeinflussen können. Es kommt zu rhythmischen Veränderungen an den Rückenmarkssynapsen, die für ein und denselben Muskel immer den gleichen Verlauf haben (Schenck u. Lauck-Köhler 75, 1950). Wir stellten unter Normalbedingungen auf 0 m den Abstand zwischen einem iterativen Hautreiz am lateralen Fußrand und einem Eigenreflex (ASR) so ein, daß der letztere gehemmt wurde. Um zuverlässige Vergleichswerte zu erhalten, lösten wir etwa 10'' vor Prüfung des beeinflußten Eigenreflexes - dem Prüfreflex - einen unbeeinflußten Kontrollreflex aus. Das Verhältnis von Kontroll- und Prüfreflex wurde für jede einzelne Prüfung neu prozentual bestimmt und graphisch aufgetragen. Abb. 12 u. 13. In allen Fällen nahm die Hemmwirkung des iterativen Hautreizes unter hypoxämischen Bedingungen ab, oft sogar bis zu deren völligen Aufhebung, d.h.

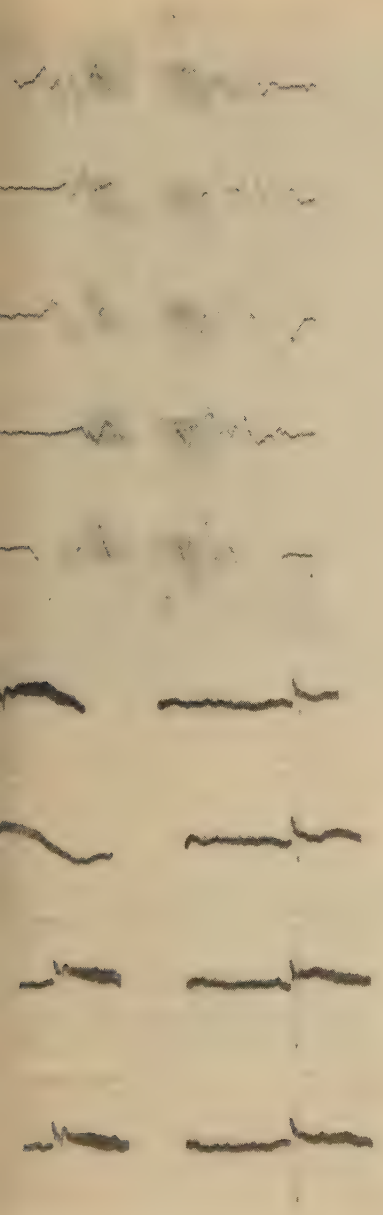

Abb. 11

Fremdreflexe (s. Text)
Links: vor Unterbrechung und rechts: nach Unterbrechung der Sauerstoffatmung in 7000 m Höhe

Abb. 12

H-Reflex nach iterativem Hautreiz. Links jeweils Kontrollreflex.
Die beiden oberen Registrierungen sind vor, die beiden unteren nach Unterbrechung der O_2-Atmung in 5000 m gewonnen.

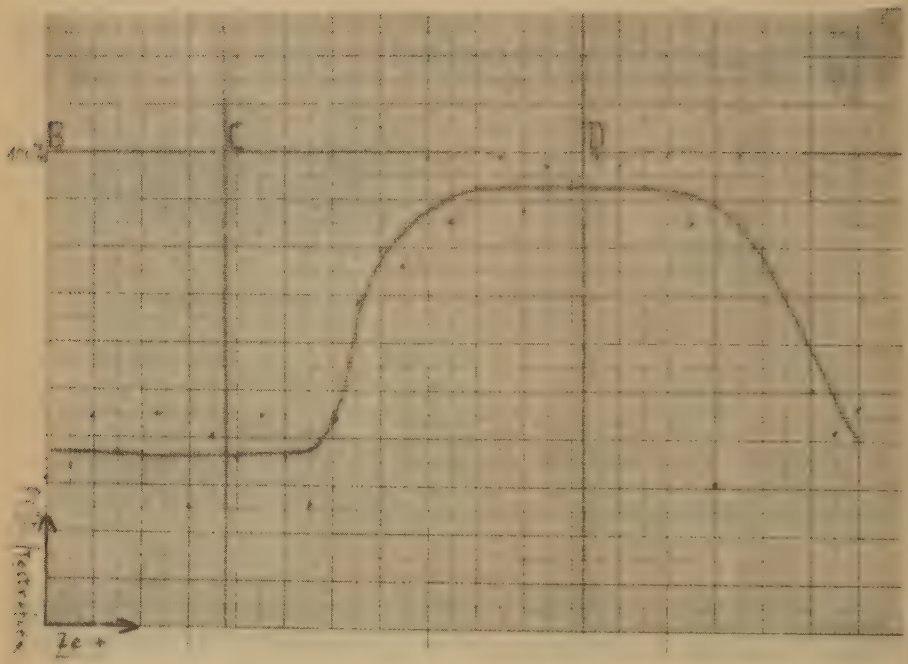

Abb. 13

H-Reflex nach iterativem Hautreiz.

Ordinate: Amplitude des Prüfreflexes in % der Amplitude des Kontrollreflexes. (s. Text). Die 100 %-Linie bedeutet also: Kontroll- und Prüfreflex sind gleich groß.

Während in B (Normalbedingungen) der Prüfreflex etwa 1/3 der Amplitude des Kontrollreflexes beträgt, steigt in C (O_2-Mangel) die Kurve bis an die 100 %-Linie und fällt in D wieder ab.

der posttetanische Eigenreflex erreichte die Amplitudenhöhe des unter gleichen Bedingungen gefundenen Kontrollreflexes. Einen Umschlag der hemmenden Wirkung in eine bahnende konnten wir nie finden, nie war der Prüfreflex größer als der Testreflex.

VII. In vielen Fällen machten wir die Beobachtung, daß die Veränderungen, die unter Sauerstoffmangel aufgetreten waren, auch nach Wiederherstellung der Normalbedingungen relativ lange anhielten. So blieben die Eigenreflexe, bis zu 20' noch einige Zeit labil und gesteigert. In einigen Fällen konnten wir sogar eine weitere Steigerung dieser Erscheinungen beobachten, dann sanken häufig die Ausschläge plötzlich weit unter die Norm, um dann langsam wieder die Ausgangsgröße zu erreichen.

D I S K U S S I O N

Es geht aus unseren Versuchsergebnissen wieder hervor, daß das Reflexverhalten unter Sauerstoffmangel äußerst vielschichtig ist. Es ist ja auch zu erwarten, daß eine allgemeine Hypoxämie auf irgendeine Weise und zu irgendeinem Zeitpunkt an allen Stellen der peripheren und zentralen Regelkreise angreifen wird, jedoch bestehen erhebliche zeitliche und graduelle Unterschiede bezüglich der Wertigkeit der auftretenden Störungen. Das Bild der reinen Störungen wird dann noch überlagert von den kompensatorischen Gegenmaßnahmen des Organismus.

Die Steigerung der Fremdreflexe weist auf eine zentrale Erregbarkeitserhöhung besonders des Schaltzellenapparates hin. Man darf annehmen, daß die Rückenmarksynapsen entweder direkt durch den Sauerstoffmangel oder sekundär durch Abnahme hemmender bzw. Zunahme bahnender Impulse von höheren Zentren erregbarer geworden sind, und afferente Impulse auch an solchen Zellen eine Erregung hervorrufen, an denen ihre Wirkung unter Normalbedingungen unterschwellig gewesen wäre. Wir möchten nicht annehmen, daß die Steigerung der Fremdreflexerregbarkeit Folge einer erhöhten Hautsensibilität - für die wir bei unseren Versuchen keinen Anhalt finden konnten - wie sie von Wespi (97, 1934) beschrieben wurde, ist.

Auf eine zentrale Erregbarkeitserhöhung weist ebenfalls der Befund, daß der hemmende Einfluß, den ein iterativer Hautreiz auf einen in bestimmtem Abstand folgenden Eigenreflex unter physiologischen Bedingungen ausübt, bei Sauerstoffmangel abnimmt oder verschwindet. Ein sensibler Impuls, der als Eigenreflexreiz an einem Motoneuron ankommt, kann nur die jeweils dort vorhandene Innervationsmenge entladen, die diesem von anderen Quellen wie etwa fremdreflektorische Innervation zugeflossen ist. Die Erregbarkeit des Rückenmarks für Eigenreflexe erleidet nun im Anschluß an einen fremdreflektorisch wirksamen Reiz nach Ablauf einer gewissen Latenzzeit eine Reihe rhythmisch alternierender Hemmungen und Bahnungen, deren Verlauf für den jeweiligen Muskel immer der gleiche ist und die

auf Vorgänge im Schaltzellenapparat des Rückenmarks zurückgehen, der nach einem fremdreflektorischen Reiz die Innervation in einer bestimmten gesetzmäßigen Weise rhythmisch verteilt (Schenck u. Lauck-Köhler 75, 1950). Es wäre zu überlegen, ob es sich bei der Abnahme der Hemmung unter Sauerstoffmangel um eine zeitliche Verschiebung der Schwingungsphasen, wie sie die obigen Autoren beschrieben haben, handelt, daß etwa die geprüfte Hemmungsphase verkürzt oder die vorausgehende Bahnungsphase verlängert worden wäre. Wir nehmen aber an, daß eine Hemmungswirkung einfach auf Grund der Erregbarkeitserhöhung der Synapsen weniger oder gar nicht mehr in Erscheinung treten kann, obwohl sie an sich vielleicht sogar stärker geworden ist, wenn man die eigentliche Fremdreflexerregbarkeitserhöhung in Betracht zieht.

Von Bedeutung in diesem Zusammenhang ist auch vielleicht die Tatsache, daß Strughold, Treutler und Landscheck eine wesentliche Reflexsteigerung bei herabgesetztem Luftdruck am besten nachweisen konnten, wenn sie die Reflexe innerhalb ihrer normalen Refraktärzeit anscheinend mit maximalen Reizstärken auslösten. In früheren Untersuchungen über die Reflexbeeinflussung durch Veränderungen des Blut-pH erhoben Strughold und Hangen (99, 1934) und Strughold und Jörg (90, 1933) die gleichen Befunde und führten diese auf eine Verkürzung der Refraktärphase zurück.

Die Veränderungen der polysynaptischen Reflexe und ihrer Wirkung auf die Erregungsvorgänge im Rückenmark dürfte auf eine Veränderung der Aktivität des Zwischenneuronenapparates zurückzuführen sein, wie sie schon von Kirstein (39, 1951) und Kolmodin und Skoglund (41, 1959) beschrieben wurde . Ein gegensätzliches Verhalten von monosynaptischen und polysynaptischen Reflexen, wie Kirstein sie zeigen konnte, konnte von uns nicht beobachtet werden, was sicher auf unsere gröbere Methodik und die Tatsache, daß in unseren Versuchen der O_2-Mangel bei weitem nicht so akut und hochgradig durchgeführt wurde, zurückzuführen ist.

Das Anwachsen der indirekten Muskelzuckung bei gleichbleibendem oder sogar zunehmendem Hautwiderstand sehen wir als beweisend für

eine Erregbarkeitserhöhung des peripheren Nervenkabels an. Den Veränderungen des H-Reflexspektrums liegt eben diese Erregbarkeitserhöhung des Nerven zugrunde. Mit wachsender Reizstärke steigt die Amplitude des H-Reflexes auf Grund der zentralen Erregbarkeitserhöhung etwas schneller als unter Normalbedingungen; aber gleichzeitig steigt auch die Zahl der motorischen erregten Fasern relativ schneller und stärker an; ist einmal der Punkt erreicht, da deren Zahl so groß ist, daß eine weitere Steigerung des H-Reflexes durch die nun überwiegende antidrome Hemmung unmöglich ist, so fällt dessen Amplitude jetzt viel schneller ab als normal.

Wir möchten an dieser Stelle kurz auf den Einfluß der Hyperventilation auf die periphere Motorik eingehen. Durch forcierte Atmung wird vermehrt CO_2 abgeraucht und das Blut-pH nach der alkalischen Seite verschoben. Wird eine bestimmte Schwelle überschritten, so stellt sich eine erhöhte Erregbarkeit des neuromuskulären Apparates ein, an deren Ende die sog. Hyperventilationstetanie stehen kann. Strughold und Jörg (90, 1933), Hütten (33, 1940), Mc Dowall (57, 1930), King, Garrey u. Bryon (38, 1932) konnten eine erhöhte Reflexerregbarkeit bei Hyperventilation beobachten. Es ist naheliegend, einen Teil der Übererregbarkeitserscheinungen, die bei O_2-Mangel auftreten, auf eine durch ihn provozierte Hyperventilation zurückzuführen, einmal durch die pH-Verschiebung und auch durch eine myostatische Mitinnervation. Wir beobachteten bei allen Versuchspersonen unter Höhenbedingungen den Cheyne-Stokes'schen Atemtyp, also ein periodisches An- und Abschwellen der Atemtätigkeit. Im Gegensatz zu anderen klinisch vorkommenden Atemtypen ist in diesem Fall die Schwelle des Atemzentrums nicht erhöht, sondern ist hier sogar eher durch den Sauerstoffmangel gegen CO_2 sensibilisiert (Rein 66, 1938). Es wird also schon bei geringerer CO_2-Spannung zu vermehrter Tätigkeit angeregt. Gleichzeitig mit der dadurch bewirkten O_2-Anreicherung wird aber vermehrt CO_2 abgeraucht, der adäquate Reiz entfällt, die Atmung wird flach, bis der Kohlensäurespiegel erneut das erforderliche Niveau erreicht hat. Unserer Ansicht nach wird bei diesem periodischen Auf und Ab der Atemtätigkeit der Kohlensäurespiegel nicht so konstant und vor

allem in zunehmendem Maße niedergedrückt, wie es bei längeranhaltender, willkürlicher Hyperventilation geschieht, wodurch erst die Vorbedingungen für eine Hyperventilationstetanie geschaffen werden. Die Jendrassik-Wirkung spielt bei unseren Ergebnissen sicher keine Rolle, da erstens dann der T-Reflex mehr als der H-Reflex hätte gebahnt sein müssen und wir zweitens auch bei flacher Atmung die typischen Veränderungen beobachten konnten. Von Bedeutung in diesem Zusammenhang ist vielleicht die Beobachtung von Goralewski (20, 1937), daß bei Sauerstoffmangel der Ca-Spiegel des Blutes abnimmt.

Wir nehmen jedenfalls an, daß die gefundenen Ergebnisse in erster Linie auf der Wirkung des Sauerstoffmangels beruhen.

Die monosynaptischen Reflexe zeigten sehr verschiedene Reaktionen, nicht nur bei den einzelnen Versuchspersonen, sondern auch bei der gleichen Versuchsperson von Versuch zu Versuch. Dennoch konnten wir einige Reaktionsgruppen recht deutlich unterscheiden, und zwar sind diese Unterschiede eher gradueller und nicht prinzipieller Natur. Deutlich war eigentlich in allen Fällen eine auffällige Diskrepanz zwischen dem Verhalten von T- und H-Reflex. Bei den Versuchen, in denen wir eine Abnahme der Amplituden bei beiden Auslösungsarten fanden, handelte es sich um anfängliche Versuche in 4000 m Höhe. Wir nehmen auf Grund der Untersuchungen von Strughold, Treutler und Landscheck an, daß in diesen Fällen die Störungsgrenze für beide Reflexe noch nicht erreicht war und wir uns noch in der Phase der vollständigen Kompensation befanden, die durch eine Hyporeflexie gekennzeichnet ist. Daß wir aber auch schon in dieser Höhe in anderen Fällen eine erhebliche Reflexsteigerung auch des T-Reflexes sehen konnten, spricht wieder für die große individuelle und konditionelle Schwankungsbreite der Höhenfestigkeit; ebenso die Beobachtung, die wir machen konnten, daß selbst in Höhen von 6 und 7000 m überhaupt keine Änderung der Reflexe auftrat.

In allen anderen Fällen fanden wir eine oft recht erhebliche Steigerung des H-Reflexes. Dagegen zeigte der T-Reflex zwar in den

meisten Fällen ebenfalls eine Steigerung, die aber - bis auf einige Ausnahmen - weit geringer ausfiel als beim H-Reflex und meist später einsetzte; in anderen Fällen sahen wir bei mechanischer Auslösung keine Veränderung der Reflexgröße, in wieder anderen sogar eine Abnahme, während bei elektrischer Auslösung fast immer eine Steigerung zu finden war.

Es ist naheliegend, eine zusätzliche Förderung des H-Reflexes auf die oben beschriebene Erregbarkeitserhöhung des Nervenkabels zurückzuführen. Andererseits strömen aber auch gleichzeitig vermehrt antidrome Hemmungsimpulse zum Rückenmark, wie wir ja an den Veränderungen des H-Reflexspektrums sahen. Es entsteht bis zu einem gewissen Grade ein circulus vitiosus, so daß diese Erklärung allein etwas unbefriedigend ist. Außerdem beobachteten wir in den Fällen, in denen keine Steigerung der indirekten Muskelzuckung auftrat, Abb. 4 u. 7, dennoch eine stärkere Bahnung des H-Reflexes als des T-Reflexes. Und schließlich konnten Schenck und Bayer (74, 1951) bei peripherer Ischämie überhaupt keine Steigerung des H-Reflexes finden, auch wenn sie den Nerven innerhalb des ischämischen Gebietes reizten. Wir nehmen also an, daß die vermehrte Bahnung des H-Reflexes in erster Linie Ausdruck der zentralen Erregbarkeitserhöhung ist.

Wenn wir wiederum die Stadieneinteilung von Strughold für das Verhalten der Eigenreflexe bei herabgesetztem atmosphärischem Druck zugrunde legen, so kann man nach unseren Ergebnissen annehmen, daß der Beginn der Steigerung des mechanisch ausgelösten Reflexes nicht mit dem Beginn der zentralen Erregbarkeitserhöhung zusammenfallen muß. Hier ist die Störungsschwelle bereits früher erreicht, nämlich mit dem Beginn der H-Reflexsteigerung. Dies steht in Übereinstimmung mit der Beobachtung von Kornmüller und Palme (42, 1941), die bereits im störungsfreien Stadium die ersten hirnbioelektrischen Zeichen der Höhenwirkung fanden im Sinne einer Aktivierung, sie weisen auf die Möglichkeit eines Zusammenhanges mit der gleichzeitigen Verminderung der Sehnenreflexe hin.

Die Latenz zwischen T- und H-Reflexsteigerung ist sehr verschieden. So setzt einmal die Steigerung des H-Reflexes noch während der

Indifferenzphase des T-Reflexes ein, ein andermal während dieser sich in der Phase der vollständigen Kompensation befindet. In diesen Fällen nehmen wir an, daß es zu einem späteren Zeitpunkt, den wir mit Rücksicht auf die Versuchspersonen nicht mehr beobachten konnten, gleichfalls zu einer Steigerung des T-Reflexes gekommen wäre. In fast der Hälfte der Fälle lagen die Störungsschwellen für beide Auslösungsarten dicht beieinander, aber der H-Reflex war meist erheblich mehr gesteigert. Hier muß also eine zusätzliche Bahnung für den H-Reflex, bzw. ein hemmender Faktor für den T-Reflex vorliegen.

Wir haben oben schon gesagt, daß wir den H-Reflex-Anstieg in erster Linie auf die zentrale Erregbarkeitserhöhung zurückführen. Durch welche Einflüsse könnte nun die Steigerung des T-Reflexes gebremst werden?

Die Größe des T-Reflexes ist abgesehen von der mechanischen Ausgangslage des Muskels weitgehend von dem Erregungszustand der Muskelspindeln abhängig. Eine Erregbarkeitserhöhung der Muskelspindeln durch den Sauerstoffmangel direkt, wie ihn Göpfert und Schäfer (19, 1941), Schäfer (73, 1942) und Schenck u. Bayer (74, 1941) in Untersuchungen bei peripherer Ischämie beschrieben, ist bei unseren Ergebnissen völlig auszuschließen, da ja dann der T-Reflex weit mehr gesteigert sein müßte. Schäfer wies ja auch schon darauf hin, daß die Rolle der Peripherie bei allgemeinen Sauerstoffmangelzuständen völlig zu vernachlässigen ist, da dort eine nennenswerte Beeinflussung erst nach längerer und vollständiger Anoxämie sichtbar wird.

Der Erregungszustand der Spindeln wird nun dauernd von zentral durch das kleinkalibrige γ-System gesteuert. Die γ-Innervation bewirkt eine Kontraktion der intrafusalen Fasern der Muskelspindeln, dadurch werden die A_2-Rezeptoren (primary endings, nuclear bag-endings, annulospiral endings) infolge innerer Dehnung erregbarer und reagieren auf einen gegebenen Dehnungsreiz mit intensiveren Entladungen als vorher. Der Reflex wird größer. Die A_1-Rezeptoren (myotube, secondary o.flower-spray-endings), die selber im kontraktilen Teil der Spindel liegen, dürften weniger

empfindlich auf die Kontraktion der intrafusalen Fasern reagieren (Granit 24, 1955). Sie werden entlastet.

Eine Vermehrung der γ -Innervation unter Sauerstoffmangel können wir nicht annehmen, da ja dann wie beim Jendrassik'schen Handgriff, der T-Reflex weit mehr gebahnt sein müßte. Welche Verhältnisse finden wir nun bei herabgesetzter oder gar fehlender Innervation der Spindeln durch die γ -Efferenzen?

Die bahnenden Impulse von den nuclear bag endings sind stark zurückgedrängt. Sie sind weit weniger empfindlich als vorher. Der T-Reflex wird kleiner werden. Die myotube endings allerdings sind jetzt wohl eher empfindlicher eingestellt, wenn man davon ausgeht, daß sie während der γ -Innervation entlastet sind. Es kann hier nur am Rande diskutiert werden, ob die nun vermehrt zu Rückenmark strömenden Afferenzen bahnenden oder hemmenden Charakter haben. Wenn man annimmt, daß sie die Eigenreflexe bahnen, so würde die Dämpfung, die durch die Abnahme der A_2-Afferenzen bewirkt wird, zum mindesten zum Teil wieder aufgehoben durch die Zunahme der A_1-Afferenzen. Nimmt man dagegen einen hemmenden Einfluß der myotube endings an, so wäre die dämpfende Wirkung des γ -Ausfalles stärker, da nicht nur die bahnenden Impulse (A_2) vermindert, sondern gleichzeitig hemmende (A_1) vermehrt würden.

Diese Verminderung der γ -Aktivität dürfte supraspinalen Ursprungs sein. Montgomery u. Luckhardt (58, 1929) konnten zeigen, daß die bei Spinaltieren beobachtete initiale Verstärkung des ASR bei Asphyxie des Rückenmarks, nicht zu beobachten war, wenn an intakten Tieren das Gehirn unter O_2-Mangel stand. Man kann daraus schließen, daß von cerebralen Zentren bei Sauerstoffmangel eine Hemmwirkung auf die spinalen Reflexzentren ausgeübt wird. Es ist dabei prinzipiell gleichgültig, ob diese Hemmung durch Aktivierung hemmender oder Wegfall bahnender Impulse zustande kommt. Auch Spychala (83, 1932) und King, Garrey u. Bryon (38, 1932) fanden bei Sauerstoffmangel eine initiale Reflexerhöhung ausgeprägter bei Spinaltieren als bei intakten Tieren. Das würde bedeuten, daß die Hyperreflexie die Folge einer direkten Wirkung der Hypoxämie auf die spinalen Zentren ist.

Wir nehmen also an, daß durch eine Verminderung der γ-Efferenz der T-Reflex gebremst wird. Auf Grund dessen wirkt sich die spinale Erregbarkeitserhöhung bei ihm nicht so stark und später aus. Der H-Reflex wird weit weniger durch die γ-Innervation beeinflußt und daher ist er früher und erheblich stärker gesteigert, als Ausdruck der gesteigerten Erregbarkeit der phasisch reagierenden Motoneurone des Rückenmarks.

Unter dem Gesichtspunkt der γ-Drosselung ist auch die Tonusverminderung verständlich, da ja der Tonus weitgehend von der γ-Innervation abhängig ist (Rudolph 71, 1956, Struppler 92, 1957; 93, 1958). Auch der Jendrassik'sche Handgriff muß durch die von ihm bewirkte γ-Aktivierung einen verhältnismäßig stärkeren Einfluß auf die Reflexgröße ausüben als unter Normalbedingungen.

Es erhebt sich nun die Frage, ob die Dämpfung des γ-Systems Ausdruck einer direkten Schädigung durch den Sauerstoffmangel ist oder ob es sich dabei um eine Kompensationsmaßnahme handelt, mit der einmal die beginnende Hyperreflexie gebremst werden soll - die sicher ein Zeichen zentralnervöser Störungen ist - und mit der gleichzeitig für eine rationelle Verteilung des O_2-armen Blutes gesorgt werden soll durch Verminderung des Blutbedarfs des neuromuskulären Apparates zu Gunsten lebenswichtiger Organe.

Das neurologische Bild der Sauerstoffmangelwirkung hat in vielen Zügen Ähnlichkeit mit extrapyramidalen und cerebellaren Krankheitsbildern. So fand Wespi (97, 1934) häufig einen positiven Romberg, Attaxie und Tremor. Unter diesem Gesichtspunkt wäre die γ-Unterfunktion als Störung dieser Systeme (etwa Unterbrechung von ι- und γ-linkage) wohl verständlich. Da aber andererseits das Stadium der Hyporeflexie einen Zeitraum im Höhengeschehen einnimmt, der auch in anderen Funktionseinheiten des Organismus Kreislauf etc. den Charakter der Kompensation trägt, möchten wir die γ-Unterfunktion als sinnvolle Sparmaßnahme im oben beschriebenen Sinne ansehen. Die endgültige Reflexsteigerung und ihr Übergang in Krämpfe geben das wahre Bild des manifesten Sauerstoffmangels wieder.

Über die genaue Lokalisation des cerebralen Angriffspunktes des O_2-Mangels bzw. des Ausgangspunktes kompensatorischer Maßnahmen lassen unsere Untersuchungen keine Schlüsse zu. Aufschlußreich sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse von Hugelin, Bonvallet und Dell (34, 1959). Die Autoren untersuchten im EEG an Spinaltieren bei Atmung eines O_2-armen Gemisches die Weckreaktion, die der anoxischen Depression der Rindenaktivität vorausgeht. Sie konnten zeigen, daß diese durch die vermehrte Aktivität bestimmter Teile der Retikulärformation, die zum Aktivierungssystem gehören, hervorgerufen werden. Diese sind durch chemoreflektorische Einflüsse durch den Sauerstoffmangel aktiviert worden. Die Autoren weisen darauf hin, daß möglicherweise die Hyperreflexie und andere Erscheinungen retikulären Ursprungs sein könnten, bzw. durch vermehrten retikulären Impulsstrom zur Hirnrinde zustande kommen könne. Zu einem späteren Stadium, da die Rindenaktivität erlischt, bleibt das Retikularsystem, das weit widerstandsfähiger gegen Sauerstoffmangel ist, aktiv, es ist plötzlich von der hemmenden Kontrolle des Kortex befreit und erreicht ein Maximum an Aktivität, die für die motorische Excitation, die am Ende eines langen Sauerstoffmangels auftritt, verantwortlich sein sollen. Das würde mit den Untersuchungen Gremmlers (25, 1942) übereinstimmen, der für die motorischen Vorgänge bei O_2-Mangel von der Rinde keine Krampfströme ableiten konnte. Auch Janz (35, 1943) wies darauf hin, daß die unter Sauerstoffmangel auftretenden Erregungen vom Subcortex ausgehen und sich danach der Rinde mitteilen.

Daß die Reflexe nach Sauerstoffgabe noch längere Zeit gesteigert blieben oder sogar noch weiter anstiegen, wurde auch von anderen Autoren beobachtet. Treutler weist auf die Beziehungen zu den sogenannten Repressionskrämpfen hin, die von Schubert und Richet, Garsaux und Behague beschrieben wurden. Aber diese treten nur bei plötzlicher Rückkehr zu normalem Druck auf, während wir diese Erscheinungen noch auf der gleichen Höhe beobachten konnten.

Wir nehmen an, daß es sich dabei um Spätfolgen des Sauerstoffmangels handelt, wie sie ja auch bei den Untersuchungen über die periphere Ischämie (s. Literaturübersicht) immer wieder gefunden

wurden. Vielleicht spielt auch die reine O_2-Atmung eine Rolle, die nach Benzinger, Opitz u. Schoedel (4, 1938) eine anhaltende Minderdurchblutung des Gehirns zur Folge hat.

Möglicherweise ist es einfach so, daß sich die gestörten nervösen Erregungsvorgänge nur langsam wieder auf das normale Niveau einschwingen können.

ZUSAMMENFASSUNG

In Unterdruckkammerversuchen wurde mit Hilfe verschiedener Testmethoden der Einfluß eines allgemeinen Sauerstoffmangels auf die spinale Reflexerregbarkeit beim Menschen untersucht.

Wir führten die Untersuchungen als Höhenlageversuche in Höhen von 5, 6 und 7000 m durch.

Die Eigenreflexerregbarkeit wurde am Achillessehnenreflex geprüft, der jeweils bei dem gleichen Versuch alternierend, mechanisch und elektrisch ausgelöst wurde. Der Hautwiderstand wurde bei allen Versuchen unter der Reizelektrode mitgemessen.

Die polysynaptische Erregungsausbreitung prüften wir mit zwei Methoden. Einmal wurde ein Beugereflex von der Fußsohle her mechanisch ausgelöst und der Reflexerfolg registriert. Zum anderen untersuchten wir die Beeinflussung eines Eigenreflexes durch einen in bestimmtem zeitlichen Abstand vorausgegangenen iterativen Hautreiz. Unter Normalbedingungen stellten wir den Abstand so ein, daß der Eigenreflex gerade gehemmt wurde.

Die Erregbarkeit des peripheren Nervenkabels wurde durch Untersuchung des H-Reflex-Spektrums getestet. Dabei wurde der N.tibialis mit wachsender Reizstärke vom Schwellenwert bis zur maximalen Erregung aller Fasern des Nervenkabels gereizt. Da mit Zunahme der Erregung motorischer Fasern - sichtbar an der indirekten Muskelzuckung - eine starke antidrome Hemmung auf die Vorderhornzellen ausgeübt wird, muß der H-Reflex trotz weiter steigender Reizstärke schließlich kleiner werden. Es ergibt sich für die H-Reflex-Amplituden als Funktion der Reizstärke eine parabelähnliche Kurve.

Um eine mögliche Änderung der Reizleitungsgeschwindigkeit des Nerven unter O_2-Mangel zu erfassen, bestimmten wir die Differenz der Reflexzeiten einmal des ASR (elektrische Reizung des N.tibialis in der Kniekehle) und eines weiter peripher durch Reizung des N.tibialis hinter dem medialen Knöchel ausgelösten monosynaptischen Reflexes (Ableitung von der Fußsohle).

1. Während der H-Reflex unter O_2-Mangel in fast allen Fällen früh und sehr stark anstieg, wurde der T-Reflex zwar meist auch gesteigert, aber schwächer und meist etwas später; in einigen Fällen zeigte er gar keine Veränderung oder wurde sogar nur kleiner.

2. Die indirekte Muskelzuckung wurde unter Sauerstoffmangel größer bei gleichbleibendem oder sogar ansteigendem Hautwiderstand.

3. Das H-Reflexspektrum wurde verschmälert und nach links verschoben. Das heißt, einmal ist unter hypoxämischen Bedingungen die Schwelle des H-Reflexes erniedrigt, zum anderen werden früher und mehr motorische Fasern erregt, die eine entsprechend stärkere antidrome Hemmungswirkung entfalten können. Den Anstieg der indirekten Muskelzuckung zusammen mit den Veränderungen des H-Reflexspektrums sehen wir als Ausdruck einer erhöhten Erregbarkeit des peripheren Nervenkabels unter O_2-Mangel an.

4. Eine Änderung der Leitungsgeschwindigkeit im Nerven konnte nicht festgestellt werden.

5. Die Fremdreflexe wurden bei Sauerstoffmangel erheblich gesteigert.

6. Die Hemmung eines Eigenreflexes durch einen in bestimmtem Abstand vorangegangenen iterativen Hautreiz wurde unter hypoxämischen Bedingungen aufgehoben.

Für diese Veränderungen in den polysynaptischen Erregungsabläufen nehmen wir eine veränderte Schaltzellenaktivität an und zwar im Sinne einer allgemeinen Erregbarkeitserhöhung.

Wir führen die starke Steigerung des H-Reflexes unter Sauerstoffmangel in erster Linie auf die zentrale Erregbarkeitserhöhung zurück. Die periphere Erregbarkeitserhöhung hebt sich durch die gleichzeitig vermehrten antidromen Impulse in ihrer Wirkung auf den H-Reflex bis zu einem gewissen Grade selbst wieder auf. So konnten auch Schenck und Bayer (74, 1951) bei peripherer Ischämie keine Steigerung des H-Reflexes finden. Die zentrale Erregbarkeitserhöhung wurde bei unseren Versuchen am T-Reflex aber erheblich weniger oder

später sichtbar. Wir müssen also eine gleichzeitig vorhandene Hemmung der Reflexerregbarkeit annehmen und sehen sie in einer Abnahme der γ -Tonisierung der Muskelspindeln, die ja nur am T-Reflex in Funktion treten kann. Zu dieser Auffassung paßt auch die Beobachtung, daß der Muskeltonus unter O_2-Mangel vermindert wird.

Wir nehmen an, daß als erstes Zeichen des Sauerstoffmangels eine allgemeine zentrale Erregbarkeitserhöhung auftritt. Es kommt zu einer sowohl polysynaptischen wie monosynaptischen Hyperreflexie. Der Organismus versucht aber diese Hyperreflexie zu bremsen. Durch Drosselung der γ -Impulse zu den Muskelspindeln werden diese unerregbarer, die dem Rückenmark von dort zufließenden Erregungen werden spärlicher und so kann die zentrale Übererregbarkeit von der Peripherie her zunächst noch kompensiert werden. Durch die Verminderung des Muskeltonus versucht der Organismus gleichzeitig für eine rationelle Verteilung des O_2-armen Blutes zu versorgen durch Verminderung des Blutbedarfs des neuromuskulären Apparates zu Gunsten lebenswichtiger Organe.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Albers, C. u. Usinger, W.: Pflügers Arch. 263, 201, 1956
2. Altmann, H.W. u. Schubothe, H.: Beitr. Path. Anat. 107, 3, 1942
3. Anthony, A.J. u. Schaltenbrand, G.: Luftfahrtmedizin 1, 218,1936
4. Benzinger,Th., Opitz,E. u. Schoedel,W.: Luftfahrtmedizin 3, 46, 1938
5. Bergmann, P.: Skand. Arch. Physiol. 7, 198, 1897
6. Brooks, C. Mc u. Eccles, J.C.: J. Neurophysiol. 10, 349, 1947
7. Burkhardt, D.: Ergebn. Biol. XX, 29
8. Eccles, J.: J. Neurophysiol. 9, 84, 1946
9. Eichler, W. u. Hoffmann, P.: Z.Biol. 96, 374, 1935
10. Fleisch, A. u. Grandjean, F.: Helv.Physiol.Acta 6, 474, 1948
11. Freusberg, A.: Arch. exp. Path. Pharm. 3, 348, 1875
12. Gay, H.: Amer. J. Physiol. 95, 519, 1930
13. Gelfan, S. u. Tarlov, I.M.: J.Neurophysiol. 18, 170, 1955
14. Gellhorn, E. u. Heymanns, J.: J.Neurophysiol. 11, 261, 1948
15. Gerard, R.W.: Amer.J.Physiol. 92, 498, 1930
16. Gesell: Erg.Physiol. 43, 477, 1940
17. Glazer, W.: Amer.J.Physiol. 88, 562, 1929
18. Glees, P.: Morphologie und Physiologie des Nervensystems, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart 1957
19. Göpfert, H. u. Schäfer, H.: Verh.Dtsch.Ges.Kreisl.forsch. XIV. Tag., 119, 1941
20. Goralewski, G.: Luftfahrtmedizin 1, 338, 1937
21. Grandjean, E.: Helv.Physiol.Acta 6, 489, 1948
22. J.Physiol. Paris, 40, IA.96A, 1948
23. Granjean, E., Arnold, E., Berney, J.J., Guibert, R., Jacquerval, R. u. Magnin, P.: Helv.Physiol.Pharmacol.Acta 7, 277, 1949
24. Granit, R.: Receptors and Sensory Perception, New Haven: Yale University Press 1955; London: Geoffrey Cumberlege Oxford University Press
25. Gremmler, J.: Nervenarzt 15, 467, 1942
26. Hall, M.: Dtsch.Übersetzung, Leipzig 1842 (ref.nach Kirstein)
27. van Harreveld, A.: Amer.J.Physiol. 133, 572, 1941
28. " 141, 97, 1944
29. " 147, 669, 1946

30. Hartmann, H.: Luftfahrtmedizin 1, H.1, 1936

31. Hassler, R.: Dtsch., Z.Nervenheilk., 175, 233, 1956

32. Heubach, H.: Arch.exp.Path.Pharm. 5, 1, 1876

33. Hütten, T.: Luftfahrtmedizin 5, 47, 1940

34. Hugelin, A., Bonvallet, M. u. Dell, P.: Electroenceph.clin. Neurophysiol. 11, 325, 1959

35. Janz, H.W.: Fortschr.Neur. 15, 163, 1943

36. Jensen, K., Kratz, W. u. Schoedel, W.: Luftfahrtmedizin 5, 40, 1940

37. Kaya, R. u. Starling, E.H.: J.Physiol. 39, 346, 1909

38. King, C.E., Garrey, W.E. u. Bryon, W.R.: Amer.J.Physiol. 102, 305, 1932

39. Kirstein, L.: Acta physiol.scand. 23, Suppl. 80, 1951

40. Koch, E.: Z.exper.Med. 50, 238, 1926

41. Kolmodin, G.M. u. Skoglund, C.R.: Acta physiol.scand. 45, 1, 1959

42. Kornmüller, A.E., Palme, F. u. Strughold, H.: Luftfahrtmedizin 5, 161, 1941

43. Krogh, E.: Acta physiol.scand. 20, 263, 1950

44. Kugelberg, E.: Acta physiol.scand. 8, Suppl. 24, 1944

45. Brain 69, 310, 1946

46. Landergren, E.: Skand.Arch.Physiol. 7, 1, 1897

47. Landscheck, L.: Luftfahrtmedizin 3, 12, 1938

48. Lloyd, D.P.C.: J.gen.Physiol. 36, 673, 1953

49. Loewy, A.: Springer Berlin 1932

50. Z.ges.Neurol. Psychiatr. 145, 733, 1933

51. Lombard, W.P.: Amer.J.Physiol.1, 5, 1887

52. Lorente de Nó, R.: Studies from the Rockfeller Institute New York, Vols. 131 and 132, 1947

53. Luchsinger, B.: Pflügers Arch.ges.Physiol. 14, 383, 1877

54. Magladery, J.W., Teasdall, R.D. u. Norris, A.H.: J.Gerontol. 13, 3, 1958

55. Mathison, G.C.: J.Physiol. 41, 416, 1910

56. Mathew: J.Physiol. 78, 1, 1933

57. Mc Dowall, R.J.S.: J.Physiol. 69, 9, 1930

58. Montgomery, M.F. u. Luckhardt, A.B.: Amer.J.Physiol. 91, 210, 1929

59. Noell, W. u. Schneider, M.: Luftfahrtmedizin 5, H.3, 1941

60. Opitz, E. u. Tillmann, O.: Luftfahrtmedizin 2, 94, 1938
61. Pancenko, D.: Luftfahrtmedizin 5, 113, 1941
62. Paton, St.: J.amer.med.Assoc. 71, 1399, 1918
63. Porter, E.L.: Amer.J.Physiol. 31, 223, 1913
64. Porter, E.L., Blair, R.K. u. Bohmfalk, S.W.: J.Neurophysiol. 1, 166, 1938
65. Reid: Quart.J.exper.Physiol. 19, 127, 1928
66. Rein, H.: Luftfahrtmedizin 2, 158, 1938
67. Rein, H. u. Schneider, M.: Springer Berlin, Göttingen, Heidelberg, 12. Aufl. 1956
68. Rexed, B.: Acta Psychiatr. et Neurol. 15, 365, 1940
69. Richet, Ch., Garsaux, G. u. Béhague, P.: Rev.neur. 34, 1076, 1927
70. Ringer, S. u. Murrel, W.: J. Physiol. 1, 72, 1878
71. Rudolph, G.: Annales Universitatis Saraviensis Medezin-Medecine IV-2-1956
72. Ruff, S. u. Strughold, H.: Grundriss d. Luftfahrtmedizin, Barth München 1957
73. Schaefer, H.: Luftfahrtmedizin 6, 314, 1942
74. Schenck, E. u. Bayer, H.: Dtsch.Z.Nervenheilk. 165, 90, 1951
75. Schenck, E. u. Lauck-Köhler, B.: Pflügers Arch. 252, 423, 1950
76. Schubert, G.: Pflügers Arch. 231, 1, 1932
77. Schweitzer, A. u. Wright, S.: J. Physiol. 88, 459, 1936
78. Seyffarth, H.: Oslo, Jakob Dylowad, 1940
79. Sherrington, C.S.: In Schafer's Text Book of Physiology 2, 870 Edinburgh: Pentland 1900
80. New Haven 1906
81. J. Physiol. 38, 375, 1909
82. Quart. J. exper. Physiol. 3, 213, 1910
83. Spychala, V.: Z.ges.exper. Med. 83, 192, 1932
84. Stanius: Arch.f.physiol.Helik.p. 1, 1852
85. Stenonius: Amsterdam 1669
86. Strughold, H.: Z.Biol. 88, 346, 1929
87. Dtsch.Militärarzt 2, 376, 1937
88. Luftfahrtmedizin 2, 210, 1938
89. Strughold, H. u. Hangen, F.: Z. Biol. 95, 588, 1934
90. Strughold, H. u. Jörg, H.: Z. Biol. 94, 150, 1933
91. Struppler, A.: Nervenarzt 28, 2, 82, 1957
92. Dtsch.Med.Wochenschrift 82, 17, 653, 1957
93. Arch.Physikal.Therap. 10, 4, 276, 1958

94. Struppler, A. u. Preuss, R.: Pflügers Arch. 268, 425, 1959
95. Treutler, H.-K.: Luftfahrtmedizin 2, 367, 1938
96. Wagner, K.: Probleme und Beispiele biologischer Regelung, Stuttgart 1954
97. Wespi, H.: Arb.physiol. 7, 484, 1934
98. Winkler, A.W.: Amer.J.Physiol. 89, 242, 1929
99. Winterstein, H.: Z.allg. Physiol. 6, 315, 1907.

L E B E N S L A U F

Am 11.6.1935 wurde ich in Essen als Tochter des Kaufmanns Dr. rer.pol. Werner Greve und seiner Frau Else, geb. Rüschhoff, als drittes Kind nach 2 Brüdern geboren. Meine Eltern lebten zu der Zeit schon in Duisburg, wo ich auch aufgewachsen bin. Von Herbst 1941 bis zum Frühjahr 1942 besuchte ich dort die Volksschule. Von diesem Zeitpunkt bis zum Herbst 1945 erhielt ich auf Grund der Kriegsverhältnisse nur in unregelmäßigen Zeitabständen Privatunterricht. Vom Herbst 1945 bis zum Frühjahr 1946 besuchte ich noch einmal die Volksschule. Ab Ostern 1946 besuchte ich die Frau-Rat-Goethe-Schule in Duisburg, an der ich im März 1956 das Abitur ablegte. Im Sommersemester 1956 begann ich mit dem Medizinstudium in Würzburg, wo ich im Oktober 1958 auch das Physikum machte. Die klinischen Semester habe ich in München belegt, wo ich auch das medizinische Staatsexamen im Januar 1962 abgelegt habe.